

Contribution à l'étude de la maladie de Werdnig-Hoffmann

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 12 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marie-Anne **GILBERT**

ANCIENNE EXTERNE DES HÔPITAUX DE LYON

Née le 19 Janvier 1928, à Lyon (II°).

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
J. PATISSIER

1955

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MALADIE DE WERDNIG-HOFFMANN

MARCEL GILBERT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'étude de la maladie de Werdnig-Hoffmann

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 12 Juillet 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Marie-Anne GILBERT

ANCIENNE EXTERNE DES HÔPITAUX DE LYON

Née le 19 Janvier 1928, à Lyon (II^e).

IMPRIMERIE DE TREVoux

J. PATISSIER

—
1955

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. J. LÉPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATE

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIAKT, PIERY, CADE, PATEL.
LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. KAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique Ophtalmologique	BONNET
Clinique urologique	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale orthopédique et infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age..	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologique	MAYOUX
Physiologie	HERMANN
Anatomie Pathologique	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie..	PONTHUS (<i>détaché à Beyrouth</i>)
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire..	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Histologie	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique	LEVAT
Hygiène	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND
Chimie analytique Pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Médecine Légale et Oéontologie.....	ROCHE

Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique BANSSILLON - Physique biologique BERGER

Maitres de conférences — Agrégés

Parasitologie	ROMAN	Biochimie médicale	CREYSSSEL R.
Parasitologie	COUDERT	Bactériologie	BERTOYE A.
Physiologie	CIER	Histologie	X...
Physiologie	CHATONNET		

Agrégés en exercice

Pathologie médicale	BRUN	Orthopédie	MARION J.
Pathologie médicale	GIRARD M.	Obstétrique	BROCHIER
Pathologie médicale	GIRARD P.	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	JEUNE	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	VACHON	Anatomie	LATARJET
Pathologie médicale	GALY	Anatomie pathologique.	GUICHARD A.
Pathologie médicale	GONIN	Ophtalmologie	PAUFQUE
Pathologie chirurgicale.	BÉRARD	Dermato-syphiligraphie.	THIERS
Pathologie chirurgicale.	DESJACQUES	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale.	TRILLAT A.	Neuro-chirurgie	LEQUIRE
Pathologie chirurgicale.	LABRY	Oto-Rhino-Laryngologie.	X...
Pathologie chirurgicale.	MANSUY	Médecine légale et méde-	
Pathologie chirurgicale.	DARGENT	cine du travail.....	X...
Pathologie chirurgicale.	GUILLET		

Chargés des Fonctions de Maître de conférences — Agrégés

Hygiène	BÉNAZET	Pharmacie et Pharmacol.	CIER A.
Histologie	DUMONT L.	Chimie organique et to-	
Physique biologique	MOKET	xicologie	PERROT L.

Examineurs de la Thèse

M. DECHAUME, *Président* ;

MM. BERNHEIM, M. GIRARD et P. F. GIRARD, *Assesseurs*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON MARI

*Il fut notre compagnon d'études.
Qu'il reçoive ici le témoignage de notre amour.*

A MON PERE

A MA MERE

*Nous les remercions de nous avoir
permis d'entreprendre de si longues
études.
Qu'ils trouvent ici l'expression de
notre affectueuse reconnaissance.*

A MES GRANDS-PARENTS

*Nous leur devons beaucoup et sommes
heureux de les avoir parmi nous.*

A MES BEAUX-PARENTS

Avec toute notre affection.

A MES FRERE ET SOEURS

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DECHAUME

Il voulut bien nous faire le grand honneur de présider notre Thèse. Au cours de notre semestre passé dans son Service, nous avons pu admirer quel intérêt il portait à chacun de ses malades. Ses grandes connaissances scientifiques se doublaient toujours d'un profond sens humain.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour tout ce que nous avons appris à son contact.

A NOS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Nous avons pu apprécier dans son Service sa riche expérience clinique et la clarté de son enseignement.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de nous juger et le prions de croire à notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL GIRARD

Nous gardons un excellent souvenir de l'année passée dans son Service où il nous témoigna toujours une bienveillante attention.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P.-F. GIRARD

Il voulut bien nous aider dans notre travail. Nous avons admiré à cette occasion la richesse de ses documents anatomiques et leur interprétation.

Nous le remercions vivement de son accueil et d'être de nos juges.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MONNET

Il voulut bien inspirer le sujet de notre thèse et nous aider dans notre travail. Il nous apprit à connaître et à aimer cette spécialité difficile et prenante qu'est la pédiâtrie.

Nous le remercions de sa bienveillance et de ses conseils et l'assurons de nos sentiments respectueux et dévoués.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE PROFESSEUR HONORAIRE SAVY
M. LE PROFESSEUR SANTY
M. LE PROFESSEUR PAUPERT-RAVAULT

EXTERNAT PROVISOIRE

M. LE PROFESSEUR HONORAIRE MOURICQUAND
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DESJACQUES
M. LE DOCTEUR VIGNON

EXTERNAT

M. LE PROFESSEUR BONNET
M. LE PROFESSEUR POLLOSSON
M. LE PROFESSEUR GUILLEMINET
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CLAVEL
M. LE DOCTEUR MONNET
M. LE PROFESSEUR DECHAUME

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. GIRARD
M. LE PROFESSEUR BERNHEIM

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS COLIN et MAYER
MESSIEURS LES DOCTEURS LEJEUNE et VIARD

Historique

I. — *En 1891*, WERNIG décrit l'amyotrophie spinale infantile d'origine spinale chez deux frères qui présentèrent dans leur première année une atrophie musculaire progressive atteignant les quatre membres, et qui moururent à trois et six ans, dans un tableau de complications respiratoires.

L'autopsie révéla une altération, voire même une absence de nombreuses cellules des cornes antérieures de la moelle, coexistant avec une atrophie musculaire généralisée avec prolifération du tissu conjonctif et graisseux.

En 1893, HOFFMANN travaillant à la clinique d'Erb à Heidelberg, publia son premier travail sur ce sujet et rapporta l'observation de sept malades appartenant à quatre familles différentes. Parmi ces observations il y a deux séries de cas familiaux. L'affection décrite débute chez un enfant dans la première année de la vie, alors qu'il était normal à la naissance. Il s'agit d'une parésie débutant aux lombes et aux membres inférieurs pour gagner les muscles des membres supérieurs et de la nuque. La paralysie flasque installée s'accompagne d'atrophie musculaire qui n'est pas toujours évidente du fait du développement du tissu cellulaire sous-cutané. Il y a abolition des réflexes tendineux, mais pas de troubles sensitifs et l'intelligence de l'enfant est normale. L'atteinte des muscles respiratoires est à l'origine des complications fréquentes de broncho-pneumonie ; elles entraînent la mort de l'enfant très jeune. Les lésions de la moelle et des muscles sont, à l'autopsie, analogues à celles observées par WERNIG. C'est ainsi que WERNIG et HOFFMANN décrivent « l'amyotrophie spinale progressive et familiale de la première enfance ».

En 1898, HAUSHALTER rapporte trois nouveaux cas d'amyotrophie primitive progressive de l'enfance dans la Revue de Médecine.

En 1900, COMBY fait dans les Archives de Médecine des Enfants une Revue générale de « l'amyotrophie familiale des nouveau-nés. »

II. — En 1900, OPPENHEIM décrit pour la première fois la maladie qui porte son nom. Il avait réuni plusieurs cas de paraplégie flasque du nourrisson mais sans apporter d'observations personnelles. Il s'exprime ainsi : « J'ai plusieurs fois rencontré, surtout ces dernières années, chez des enfants âgés de quelques mois, ou au plus de un à deux ans, un état morbide qui n'a pas, que je sache, été décrit jusqu'à présent. Les parents se plaignent que tout ou partie du corps de l'enfant, surtout les extrémités inférieures, restent flasques et immobiles.

A l'examen objectif domine une évidente hypotonie allant jusqu'à l'atonie liée à une absence ou à diminution des réflexes ; la flaccidité est si grande que l'on peut imprimer à toutes les articulations des mouvements passifs exagérés. La motilité active est toujours diminuée, mais cette diminution est très variable suivant les cas. Dans les cas graves il n'y a aucun mouvement des membres atteints : la paralysie semble totale. La maladie est-elle légère, l'hypotonie domine.

Au palper les muscles sont flasques et mous; ils semblent aussi grêles et maigres, sans que l'on ait une véritable sensation d'atrophie.

L'examen électrique, que je n'ai pu que rarement faire avec assez de soins, montre, dans les cas graves une notable diminution de l'excitabilité électrique allant parfois jusqu'à sa complète disparition ; dans les cas légers l'excitabilité est normale.

L'intelligence, la sensibilité, les fonctions sensorielles paraissent indemnes. Bien que les parents n'aient pas toujours remarqué les symptômes à la naissance, il semble bien qu'il s'agisse d'une affection congénitale.

Dans sa forme typique la maladie est le contre pied, l'antipode, de la maladie de LITTLE. On pourrait être tenté, en partant de ce fait, de conclure à la lésion anatomique. Je ne pense pas qu'il s'agisse d'une affection du système nerveux central, mais plutôt d'une affection musculaire, d'un retard du développement du muscle. J'ai pu constater moi-même dans quelques cas, j'ai pu conclure dans d'autres cas, d'après les dires des parents, que cet état morbide est susceptible de rétrocéder avec le temps ».

Dans cette importante communication OPPENHEIM fait allusion aux cas cliniques qu'il eut l'occasion d'observer, mais il n'avait pas pu faire de vérifications anatomiques.

A la suite d'OPPENHEIM de nombreux auteurs se sont attachés à décrire un tableau clinique différent de celui qu'avaient relaté WERDNIG et HOFFMANN sous le nom d'« amyotrophie spinale infantile ». A une réunion de neurologie de la Société Royale de Médecine de Londres, en 1908, WYNTER. WHAIT et COLLIER présentent un certain nombre d'enfants avec le diagnostic de myatonie congénitale. La même année COLLIER et WILSON décrivent dans « Brain », la première revue compréhensive concernant la maladie d'OPPENHEIM.

En 1902, BEEVOR présente le premier cas d'atrophie musculaire spinale, congénitale et familiale vérifié histologiquement.

— ROSENBERG en 1906, HABERMANN en 1908, rapportent quatre observations de myatonie congénitale.

En 1920, KRABBE distingue dans la maladie d'OPPENHEIM, deux types évolutifs : le premier à début congénital ou plus tardif avec atteinte de la musculature respiratoire, et évolution fatale vers la mort en quelques mois ; le second type beaucoup plus rare, toujours congénital, sans troubles respiratoires peut évoluer vers la guérison.

BASTIN dans sa thèse (Paris 1945) est résolument dualiste et il écrit : « N'y aurait-il que l'existence des observations où la régression puis la guérison d'une myatonie congénitale ont été décrites, qu'il faudrait conserver la distinction entre maladie d'OPPENHEIM et maladie de WERDNIG-HOFFMANN ».

Le diagnostic de myatonie congénitale est soutenu par de nombreux auteurs qui le différencient nettement de l'amyotrophie spinale infantile :

CASSIRER, HAMBURGER, BIELSCHOWSKY, MARBURG, PFAUNDLER, STEINDLER, IBRAHIM et par les auteurs Américains : BURDICK, WIPPLE et FREEMAN.

III. — *Par la suite*, nombre d'auteurs recherchent les rapports existant entre la maladie décrite par OPPENHEIM, ou myatonie congénitale non familiale, susceptible de guérison, sans réaction de dégénérescence d'une part, et d'autre part la maladie de WERDNIG-HOFFMANN réalisant une atonie diffuse, familiale, à début franchement post-natal, avec réaction de dégénérescence et évolution vers la mort.

Ces auteurs ne manquèrent pas de remarquer les relations étroites qui lient les deux maladies.

En 1909, ROTHMANN rapporte l'autopsie d'un cas de myatonie congénitale publié par HABERMANN qui montre des lésions dégénératives des cellules motrices identiques à celles observées par WERDNIG et HOFFMANN.

C. DE LANGE, en 1916, insiste sur les formes congénitales de l'amyotrophie spinale.

WIMMER, BIBERGEIL, WALLE et HOTZ soutiennent les premiers que la myotonie congénitale n'est qu'une forme de la maladie de WERNIG-HOFFMANN.

En 1921, LEENHARDT et SENTIS soutiennent qu'« aucun caractère différentiel net n'existe entre la maladie de WERNIG-HOFFMANN et la myotonie d'OPPENHEIM. Ces deux affections doivent être réunies dans une même description : « la poliomyélite diffuse chronique de la première enfance ».

En 1927, GREEFIELD et STERN étudient « l'identité anatomique des formes de WERNIG-HOFFMANN et OPPENHEIM d'atrophie musculaire infantile ».

En 1930, GJOERUP et SCHROEDER démontrent qu'au point de vue clinique et anatomique il est impossible de séparer nettement les syndromes d'OPPENHEIM et de WERNIG-HOFFMANN.

L'identité entre les deux affections est soutenue par de nombreux auteurs : SHELDON, GORDON, CONEL, SLAUCK, HEUYER, PEARCE, NEUMANN, André THOMAS.

Dans la dernière thèse faite à Lyon sur ce sujet en 1942, L. THÉVENIN écrit : « D'après des travaux récents, il semble s'agir en réalité de types assez peu différents de la même affection.

En effet aucun cas de maladie d'OPPENHEIM n'a été suivi assez longtemps pour que l'on puisse assurer sa guérison : et l'on n'a pas pu, jusqu'ici, retrouver un sujet atteint de cette affection qui ait atteint l'âge adulte ».

HANHARDT en 1945 nous donne une étude approfondie « des aspects génétiques des myopathies primitives de l'atrophie spinale progressive infantile de WERNIG-HOFFMANN ».

Deux moyens d'études nouveaux qui ont contribué à l'étude de la maladie de WERNIG-HOFFMANN nous sont donnés :

— La biopsie musculaire : BANG, SLAUCK, KARLSTRÖM, WOHLFAHRT, BRANDT.

— L'électromyogramme : BUCHTAL, CLEMMESSEN, KARLSTRÖM, WOHLFAHRT et LEFEBVRE.

Le travail très important de BRANDT « WERNIG-HOFFMANN infantil progressive muscular atrophy » nous rapporte cent douze cas d'amyotrophie infantile progressive avec seize autopsies et vingt-cinq examens de muscles striés. Cet ouvrage nous permet de nous faire une idée très complète de la maladie de WERNIG-HOFFMANN.

La thèse très récente et très complète d'ARTHUIS (Paris Juillet 54) inspirée par le Professeur THIEFFRY, nous rapporte trente observations d'amyotrophie spinale infantile avec onze examens anatomiques.

CHAPITRE II

Étiologie - Pathogénie

ETIOLOGIE

De nombreux auteurs se sont attachés à l'étude de l'étiologie de l'amyotrophie spinale infantile. BRANDT consacre une étude aux « facteurs héréditaires dans l'atrophie musculaire progressive infantile » et HANHART nous expose les « aspects génétiques de l'atrophie spinale progressive infantile ».

I. Fréquence de la maladie.

Elle est difficile à évaluer en France étant donné que nous ne connaissons pas tous les sujets atteints de maladie de WERDNIG-HOFFMANN.

BRANDT qui s'efforça de rassembler toutes les amyotrophies infantiles progressives au Danemark et eut ainsi la possibilité de faire des statistiques sérieuses, put rassembler 112 cas de maladie de WERDNIG-HOFFMANN pendant les 40 dernières années sur une population de 4 à 5 millions d'habitants. De 1943 à 1947, tous les nouveaux cas de maladie de WERDNIG-HOFFMANN au Danemark ont retenu l'attention de BRANDT. Il y en avait environ 20, soit 5 nouveaux cas chaque année ou 1 malade par an par million d'habitants.

II. Influence du sexe.

La fréquence est égale dans les deux sexes.

— CAUSSADE parle d'une légère prédominance dans le sexe masculin.

— BRANDT sur 112 cas trouve 57 garçons et 55 filles atteints d'amyotrophie spinale.

— ARTHUIS réunit 30 observations.

Sur ces 30 enfants il trouve 13 garçons et 17 filles.

— Nos 4 observations comportent 3 garçons et 1 fille.

III. Distribution géographique et saisonnière.

D'après les statistiques effectuées au Danemark la maladie de WERDNIG-HOFFMANN survient avec la même fréquence durant tous les mois de l'année et il n'y a pas de variations géographiques.

IV. Différentes étiologies ont été invoquées.

1) RÔLE DES MALADIES INFECTIEUSES.

Celles-ci peuvent accélérer les manifestations et l'évolution de la maladie. Elles ne déterminent pas la maladie ; elles sont une coïncidence.

2) RÔLE DE L'ACCOUCHEMENT.

L'accouchement est sans valeur dans la détermination de la maladie. L'enfant naît généralement à terme (BRANDT 1 cas avant terme — ARTHUIS 3 cas avant terme).

Rarement il existait un accident au moment de l'accouchement. Des accidents tels que cyanose, asphyxie, convulsions ne sont retrouvés que 7 fois sur 91 enfants par BRANDT.

Dans une de nos observations (n° 3) l'enfant naquit par césarienne, celle-ci étant pratiquée pour une inertie utérine avec hydramnios.

Dé même l'allaitement maternel ou artificiel ne joue aucun rôle.

3) LA SYPHILIS.

La syphilis n'a aucun rôle dans l'apparition de la maladie de WERDNIG-HOFFMANN, malgré les rares cas où fut notée une réaction de BORDET-WASSERMANN positive chez les parents (GORDON, GAREISO).

Dans 1 cas d'ORBINSON et dans 1 cas de GIRAUD le père était syphilitique. Dans le cas de LUCENPUIL le grand-père était tabétique.

4) LE FACTEUR Rh, LA TUBERCULOSE.

Le facteur Rh, la tuberculose n'ont aucun rôle déterminant.

HOSOTTE cite 1 cas où la mère présentait un facteur Rh⁻ et le père Rh⁺ et pose la question d'une incompatibilité fœto-maternelle. Le groupe sanguin de l'enfant ne fut pas connu.

5) LA DÉFICIENCE EN VITAMINE E.

La déficience en vitamine E jouerait pour certains auteurs un rôle par défaut d'absorption ou d'utilisation. Cette théorie trouverait un point d'appui dans les études expérimentales faites chez les animaux carencés en vitamine E (TORDA et WOLFF, EVANS, DEMOLE, VOGT). S'appuyant sur cette théorie, un traitement prophylactique à la vitamine E fut essayé (BRANDT). Un des enfants dont nous rapportons l'observation reçut de la vitamine E sous forme d'Ephynal sans résultat.

En fait, les expériences pratiquées chez les animaux n'ont jamais été confirmées cliniquement et jamais une guérison ne s'est observée lors d'un traitement vitaminé dans l'amyotrophie spinale infantile.

V. Le rôle de l'hérédité.

Un fait remarquable dans l'amyotrophie musculaire progressive fut mis en évidence dès la description qu'en donnèrent WERNIG et HOEFMANN, c'est le caractère familial de l'affection.

— Ceci implique que le caractère héréditaire doit jouer un rôle important dans l'apparition de la maladie. Il s'agit d'un facteur héréditaire récessif comme l'a montré SCHUMKES en 1934 qui réunit un grand nombre d'observations dans la littérature. Les cas « sporadiques » sont expliqués par le facteur récessif.

Ainsi on pourra s'attendre en suivant les lois de MENDEL à ce que 25 % des enfants doivent présenter la maladie, alors que 50 % sont des porteurs sains et 25 % ont des gènes normaux.

Naturellement on ne peut pas toujours retrouver une répartition aussi régulière, même dans les familles qui ont plus de 4 enfants.

Il peut très bien arriver que le 1^{er} enfant soit sain, ou que des parents hétérozygotes aient 3 enfants malades ou davantage avant le premier enfant sain.

— Par la méthode de WEINBERG, BRANDT étudiant la maladie dans 52 familles retrouve un pourcentage de 30 % d'enfants malades. Ce pourcentage un peu élevé peut s'expliquer, nous dit BRANDT, par le fait que lors de l'établissement des statistiques, plusieurs frères et sœurs bien portants ont été omis.

La statistique d'ARTHUIS nous rapporte 25 % de cas familiaux.

VI. Rôle de la consanguinité.

La consanguinité est relatée 4 fois dans 68 familles d'après les statistiques de BRANDT, soit une proportion de consanguinité de 5,8 %, plus élevée que la proportion de mariages consanguins notés chez des familles témoins (2,1 %).

HANHART rapporte 29 cas d'amyotrophie progressive se répartissant dans 14 familles et relève 40 % de consanguinité. Ce pourcentage paraît très élevé. HANHART signale aussi des tares neurologiques ou psychiques parmi les ascendants ou collatéraux à type de débilité mentale, schizophrénie, tremblements héréditaires. Il existerait un terrain prédisposant.

D'autres observations peuvent être citées où entre en jeu la consanguinité (SORJENTE, CARRO et TENCO, FORBUS et WOLFF, GUIRAUD et BONYOLA).

— RADERMECKER sur 8 cas en Belgique n'a pas retrouvé de consanguinité chez les parents.

— ARTHUIS sur ses 30 observations ne signale aucun cas de consanguinité.

— Dans une de nos observations les parents sont issus de cousins-germains (n° 3).

— Le rôle de la consanguinité est certain. Il favorise la transmission de la tare héréditaire.

VII. Chez les jumeaux.

La maladie a été décrite plusieurs fois.

L'atteinte des jumeaux monozygotes paraît être la règle (FORBUS et WOLFF, THUMES, TIRAUD).

On a signalé aussi l'atteinte de jumeaux hétérozygotes (PEARCE, GJORUP, SCHROEDER).

Dans l'observation de GOURSE, il s'agit de triplés ; les 2 jumeaux monozygotes présentent la tare, alors que le 3^e est indemne.

BRANDT rapporte le cas de 2 paires de jumeaux dont un enfant seulement est paralysé alors que l'autre est normal.

PATHOGÉNIE

Il s'agit d'une affection dont l'étiologie propre nous échappe puisqu'on ne peut la rattacher à son origine, à aucun facteur déterminant : ni les maladies infectieuses, ni la syphilis, ni la tuberculose, ni la carence vitaminée, ni les conditions d'accouchement ne peuvent représenter un point de départ.

C'est une maladie familiale, ce dernier caractère pouvant passer inaperçu. En effet, l'amyotrophie spinale infantile est liée à un facteur héréditaire récessif et nous pouvons dire avec CAUSSADE qu'elle doit prendre rang parmi les nombreuses affections neurologiques d'origine génétique qui se transmettent suivant le mode récessif.

— Pour BIELSCHOWSKY, il s'agirait d'une agénésie et d'une dysplasie des cellules des cornes antérieures ; les lésions musculaires sont de même nature et ne sont pas le résultat des lésions du système nerveux, mais se développent parallèlement.

En réalité le processus dégénératif commence au niveau du neurone moteur périphérique ; les lésions musculaires sont secondaires. L'origine de la dégénérescence du neurone périphérique nous est absolument inconnue. Il s'agit d'une atrophie d'origine neurogène. Il y a diminution et disparition des cellules des cornes antérieures.

CHAPITRE III

Etude clinique

I. — DÉFINITION

BRANDT nous donne la définition suivante de l'amyotrophie spinale infantile progressive :

« C'est une maladie héréditaire, familiale, avec lésion progressive au niveau du neurone moteur périphérique ou des muscles, débutant pendant la vie fœtale ou pendant les deux premières années de la vie, aboutissant à une flaccidité considérable, en règle symétrique, cliniquement caractérisée par de l'hypokinésie, de l'hypotonie, parfois hyperlaxité, une atrophie musculaire et l'abolition des réflexes tendineux et, si la mort n'apparaît pas en moins de quelques mois, des contractures croissantes.

La plupart des malades meurent avant la première année, quelques uns plus tard, mais presque tous avant l'âge de 20 ans, dans un état d'impotence complète ».

II. — DÉBUT

1° Souvent l'amyotrophie spinale infantile DÉBUTE PENDANT LA GROSSESSE, avant l'accouchement.

L'apparition de l'affection peut être remarquée par la mère, surtout si celle-ci eût d'autres enfants atteints de cette même maladie.

La mère remarque une absence ou une diminution des mouvements fœtaux au cours de sa grossesse, surtout dans les derniers mois.

Elle peut évoquer elle-même le pronostic s'il s'agit d'une multipare. Une mère de 13 enfants, citée par TURNER, dont 5 furent atteints de « *myatonie congénitale* », prévoyait durant sa grossesse, si l'enfant serait « *myatonique* » ou non.

Dans 12 cas, BRANDT note une diminution ou absence des mouvements fœtaux. ARTHUIS cite ce fait dans 3 observations de sa thèse.

Le début précoce, pendant la vie intra-utérine fut remarqué dans 35 cas sur 200, avant les travaux de BRANDT et d'ARTHUIS.

2° LES DÉBUTS APPARAISSANT A L'ACCOUCHEMENT OU PENDANT LES PREMIÈRES SEMAINES SONT ASSEZ FRÉQUENTS :

— Dans 19 cas sur 30, dans les observations rapportées par ARTHUIS.

— Dans 11 cas de BRANDT.

— Dans 10 cas de CAUSSADE.

— Dans 5 cas de RODIER.

— Dans 3 cas de VERGER.

3° LES DÉBUTS FRÉQUENTS SONT ENTRE 1 MOIS ET 1 AN.

	<i>Entre 1 et 3 mois</i>	<i>Entre 3 et 6 mois</i>	<i>Entre 6 et 9 mois</i>	<i>Entre 9 et 12 mois</i>
BRANDT	14 cas	7 cas	14 cas	10 cas
ARTHUIS	4 cas		4 cas	
VERGER		1 cas		
HALLER	1 cas			
HOSOTTE	1 cas			

4° APRÈS 1 AN, le début est rare.

— BRANDT — 9 cas.

— ARTHUIS — 1 cas.

— HEUYER — 1 cas à 3 ans.

Le plus souvent, le début est lent et progressif dans les cas où il se fait après la naissance. C'est peu à peu que les parents remarquent l'inertie de l'enfant.

Dans les cas précoces, dès la naissance, l'enfant semble paralysé.

Dans certains cas, le début a pu être précédé d'une affection banale, à laquelle on a pu rattacher la maladie.

— VERGER cite une observation où les troubles apparurent après une coqueluche.

— BATTEN et HOLMES — HUENEKENS et BELE notent 2 cas après vaccination jennérienne.

BRANDT remarque que la paralysie peut s'installer parfois après un syndrome fébrile, dans 7 de ses observations ; le même fait est noté dans 3 observations d'ARTHUIS. COLLIER et WILSON ont signalé 1 cas après bronchite.

— Dans deux de nos observations n° 2 et n° 4, le début de l'affection semble se situer à la suite d'un épisode pulmonaire aigu. Pour l'observation n° 1 l'affection a débuté dès la naissance ; et pour l'observation n° 3, 15 jours après la naissance.

III. — SYMPTOMES

1) FORMES PRÉCOCES — FORMES SURVENANT AU COURS DE LA PREMIÈRE ANNÉE.

Dans les cas les plus fréquents où l'amyotrophie spinale infantile apparaît dans les premiers mois de la vie, le tableau est rapidement évocateur et l'évolution se fait dans les formes classiques, vers une sévère quadriplégie.

La symptomatologie au cours de la première année est caractérisée par :

- Une hypotonie.
- Une hypokinésie.
- Une hyper-flexibilité.
- Un type particulier de respiration.
- Une atrophie musculaire non toujours évidente.
- Une abolition des réflexes tendineux.

1° *L'attitude.*

Elle est caractéristique et permet au clinicien averti de porter le diagnostic au premier coup d'œil. L'enfant étendu immobile sur son lit, suit des yeux l'entourage, sans bouger la tête.

Les bras reposent parfois le long du corps, les épaules étant en abduction et rotation interne, les coudes en flexion, les avant-bras en pronation, le dos des mains en avant et en dedans, avec parfois une légère flexion cubito-palmaire des poignets, donnant l'aspect classique « en anse de panier ». Les doigts sont en extension ou fléchis. Chez d'autres enfants, les bras peuvent être maintenus le long de la tête en abduction et rotation externe, pour les épaules, les coudes en flexion, les doigts pliés et les mains fermées.

Les membres inférieurs sont légèrement fléchis, inertes, les hanches et les genoux étant en rotation externe, de telle sorte que le pied repose sur le matelas par son bord externe.

Cette attitude est la traduction de :

2° *L'hypokinésie.*

Celle-ci est très marquée : souvent même l'on sera en face d'un tableau de paralysie flasque généralisée — chez 45 enfants, BRANDT retrouve cette paralysie chez 44 d'entre eux.

Il arrive que l'enfant soit absolument inerte. Souvent, persistent de petits mouvements des orteils et des doigts et de légers balancements des genoux et des hanches, spontanés ou provoqués par une excitation. La mobilité est généralement plus facile aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Parfois, l'enfant est capable de porter les mains à sa bouche et de sucer un doigt.

Quant à la tête, souvent elle reste immobile. Parfois, elle se déplace légèrement sur le plan du lit.

3° *L'hypotonie.*

C'est un signe constant qui attire l'attention. Les parents se plaignent d'une « mollesse » particulière de l'enfant.

Cette hypotonie est généralisée et symétrique.

Si l'on prend l'enfant par son corps, la tête et les membres retombent selon la force de gravité. Selon la position dans laquelle on tient l'enfant, la tête qui est ballante retombe en avant, en arrière ou de côté.

L'enfant a l'aspect classique de la « poupée de son ».

A cause de cette hypotonie, l'enfant est incapable de se tenir debout ou assis, de tenir sa tête.

Cette hypotonie est généralement prédominante aux membres inférieurs.

Elle atteint aussi les muscles de la nuque, le trapèze, le sternocleido-mastoïdien, surtout, et les muscles dorsaux et lombaires, empêchant ainsi la station assise.

Dans 45 cas sur 45 étudiés, BRANDT retrouve l'hypotonie.

4° *L'hyperflexibilité.*

Habituellement, il y a une mobilité passive anormale des articulations. On peut placer les membres en hyperflexion ou hyperextension, sans la moindre douleur. On peut faire effectuer à l'enfant de véritables contorsions ou acrobaties.

5° *Atteinte respiratoire.*

Si nous examinons l'enfant, nous voyons que sa respiration est rapide, de type inversé. Généralement, la poitrine est aplatie et l'abdomen fait saillie et se distend, à chaque inspiration, « se gonfle comme un ballon ».

Parmi les muscles respiratoires, seul le diaphragme fonctionne normalement. Ce sont les muscles intercostaux les plus souvent atteints.

BRANDT retrouve 24 enfants présentant une atteinte respiratoire sur 45 examinés — ARTHUIS cite 22 atteintes respiratoires sur 30.

HEUYER décrit chez un enfant, une image nodulaire d'aspect granulique du poumon droit.

A l'examen très souvent, l'on peut noter des ronchus et des sibilances, voire même des signes de broncho-pneumonie.

6° *L'atrophie musculaire.*

Elle peut passer inaperçue dans la première année de la vie parce que les muscles sont recouverts d'un abondant tissu adipeux sous-cutané.

Cette atrophie musculaire est plus évidente aux examens anatomiques et biopsiques que cliniques. Elle est retrouvée 22 fois à la palpation dans les 45 cas étudiés de BRANDT.

En contraste avec celle-ci et la masquant, *le tissu adipeux sous-cutané est très abondant* et peut former des « bourrelets ».

Il donne à la palpation une sensation de « mollesse pâteuse ».

Parfois, le développement anormal de ce tissu peut constituer une véritable obésité contre laquelle l'enfant voué à l'immobilité se défend mal.

Le pannicule adipeux peut être localisé en certains points : pieds, mains, visage. Il peut former, à la plante des pieds, une épaisse couche de graisse considérée comme un signe important par COLLIER et HOLMES.

7° *Les réflexes tendineux.*

Ils ne sont pratiquement jamais obtenus dans l'atrophie musculaire progressive sévère, ni aux M.S., ni aux M.I.

Dans 45 cas, BRANDT note une abolition des réflexes tendineux dans 36 cas, une diminution des réflexes dans 3 cas, et dans 1 cas des réflexes douteux.

Dans sa thèse, ARTHUIS retrouve une abolition des réflexes dans 27 cas sur 30.

Rarement, les réflexes stylo-radiaux et cubito-palmaires peuvent persister.

Quant aux réflexes cutanés abdominaux, ils sont souvent abolis.

Dans les 4 observations que nous rapportons, les réflexes tendineux sont abolis.

8° Rares sont les *fibrillations musculaires* qui doivent précéder l'atrophie musculaire, mais que l'on a beaucoup de peine à surprendre.

Quelques cas ont été cités par BRANDT, HOFFMANN, BRUCE.

Quant aux *fibrillations de la langue*, elles sont retrouvées 12 fois par BRANDT, 4 fois par ARTHUIS, 4 fois par SCHILDKMECHT.

HEYER retrouve chez 2 sœurs, atteintes de maladie de WERDNIG-HOFFMANN, des fibrillations spontanées de la langue, et très facilement provoquées au niveau des pectoraux.

9° *Au niveau de la face.*

L'expression du visage est souvent inerte.

Il y a une oligominie retrouvée dans 6 cas de BRANDT et 5 cas d'ARTHUIS.

Rare est la paralysie faciale unilatérale (BRANDT 4 cas — ARTHUIS 1 cas) ou bilatérale (BRANDT 1 cas).

10° *Nerfs crâniens.*

En règle générale, ils sont intacts. Vague et glossopharyngien peuvent être atteints, donnant naissance à de la dysphagie (BRANDT 4 cas).

Parfois, l'enfant a de la difficulté à têter. Il arrive qu'il y ait un reflux par le nez, qu'il tousse en mangeant (BRANDT 1 cas — ARTHUIS 1 cas — VERGER 1 cas).

Parfois encore chez l'enfant un peu plus grand, c'est la mastication qui est gênée (ASHBY 1 cas).

11° *Les autres signes fonctionnels.*

Le *cri* de l'enfant est faible à cause de la parésie des intercostaux, de même que la toux.

La *constipation* peut se voir par atteinte des muscles abdominaux (BRANDT 6 cas).

12° *L'intelligence* est normale et c'est un trait frappant de la maladie.

Habituellement, c'est un enfant éveillé, qui s'intéresse à ce qui se passe autour de lui.

Plus tard, cet enfant cherche à s'adapter à son infirmité et peut même étonner son entourage par sa faculté d'adaptation.

Ces enfants sourient ; ils peuvent apprendre à parler, voire même à lire.

HEYER signale cependant l'observation de 2 sœurs âgées de 14 et 16 ans, dont l'âge mental est très retardé et correspond à celui d'enfant de 6 et 8 ans, et qui ne savent pas lire.

13° *Le reste de l'examen* est négatif.

a) *Il n'y a pas de troubles de la sensibilité cutanée.*

b) *Il n'y a pas de signes pyramidaux.*

Pas de Babinski (sauf évidemment chez le nouveau-né ; exceptionnellement BRANDT en trouve un chez 3 enfants de

1 an, 2 ans, 8 ans, et ALANTAR chez un enfant de 2 ans — VERGER, 1 cas à 4 ans).

c) *Il n'y a pas de signes cérébelleux.*

d) *Pas de troubles sphinctériens.*

e) *Les organes des sens sont en général normaux.*

— Le fond d'œil est normal.

— Pas de cécité.

14° *Très rarement, des malformations associées ou des altérations oculaires.*

Se voient dans 5 % des cas environ.

FABER, 6 fois sur 115 cas.

BOVET, 10 fois sur 200 cas.

— Cataracte congénitale chez 2 frères cités par WEILL

HALLÉ.

— Strabisme : CONCETTI (3 cas) WOLFART — HEUYER —

FABER — BAUDOIN — ARTHUIS — VERGER — KRABBE.

— Syndactylie (MELARAGNO).

— Hypospadias.

— Nystagmus (BRANDT).

— Spina bifida (BRANDT 3 cas).

— Pied bot — main bote — pied plat (COMBY).

— Hernie congénitale — atrésie anale.

— Luxation de la hanche (BRANDT).

Le crâne peut être déformé, avec un occiput aplati et des tempes arrondies, comme dans le cas de SCHAMZ. Parfois gros crâne sans hydrocéphalie (1 cas de BRANDT).

— Le *thorax* par contre est souvent modifié (24 cas chez BRANDT). Il est aplati d'avant en arrière, déprimé, et ceci, par paralysie des muscles thoraciques, et prépondérance du diaphragme dans la respiration.

— *Quant à la colonne*, elle peut être le siège, soit de malformations, soit le plus souvent de cyphose ou de scoliose. L'enfant A... Christian (observation n° 4) présente une importante cypho-scoliose.

— VERGER cite 1 cas, avec à la radiographie, de la colonne cervicale, de nombreuses malformations spina bifida occulta sur plusieurs vertèbres cervicales et tassement important de C4.

II) LES FORMES SURVENANT APRÈS LA PREMIÈRE ANNÉE DE LA VIE.

BRANDT a eu la possibilité d'examiner 46 enfants qui n'avaient pas été vus avant l'âge de 1 an.

La plupart de ces enfants avaient acquis une certaine statique et une certaine mobilité. Ils avaient appris à

s'asseoir, à se trainer sur le sol, et quelques-uns même à marcher.

— Les symptômes des formes précoces, l'hypotonie, l'hypokinésie, la diminution de la force musculaire, sont moins évidents chez ces enfants plus âgés.

Chez 14 enfants seulement, âgés de 12 à 30 mois, l'hypotonie était si évidente que le diagnostic fut porté. Ces enfants pouvaient rester assis, très rarement s'asseoir eux-mêmes.

Leur thorax et leur colonne vertébrale sont généralement déformés par une cyphoscoliose importante.

Les muscles proximaux sont les plus atteints (muscles fessiers, muscles de la ceinture scapulaire). L'enfant ne peut pas soulever quelque chose de lourd.

— *L'atrophie musculaire* est visible si l'enfant a plus de 2 ans. Elle est d'abord marquée aux épaules et aux cuisses et atteint graduellement les muscles du tronc et des extrémités, et tous les muscles des mains.

— *Les fibrillations musculaires* sont plus fréquentes que dans la première année, au niveau des doigts, des mains, de la langue, des muscles cervicaux.

Dans 1 cas, est signalée une forme avec tremblement généralisé.

L'hyperlaxité est moins fréquente que dans la première enfance.

— *Les réflexes tendineux* sont presque toujours abolis.

— *Les contractures* augmentent en fréquence avec l'âge. Elles peuvent donner de grosses déformations, en particulier une flexion des genoux et des hanches.

— *L'intelligence* est normale.

— *La nutrition* de ces enfants est bonne. Le tissu adipeux sous-cutané peut augmenter considérablement, et *l'adiposité* gêne l'enfant. Une véritable pseudo-hypertrophie comme dans la myopathie progressive ne se voit jamais. Parfois au contraire, l'enfant peut présenter un amaigrissement considérable.

III) LES FORMES FRUSTES.

Les formes frustes où les symptômes sont réduits au minimum sont rares.

Dans ce cas, l'atteinte se localise le plus souvent aux membres inférieurs. Le diagnostic est confirmé par les examens spéciaux, en particulier l'électromyogramme et la biopsie musculaire.

IV) LES FORMES AVEC CONTRACTURES.

Elles sont fréquentes et existent dans 1/3 des cas environ.

BRANDT retrouve des contractures dans 15 cas sur 45 cas étudiés, et ARTHUIS dans 20 cas sur 30.

Ces contractures augmentent de fréquence et d'intensité avec l'âge.

Quand les groupes musculaires sont paralysés, de telle sorte que les muscles des mieux préservés exercent une action prédominante, quand les contractures des articulations sont sévères et multiples, l'enfant peut, à la naissance, présenter un tableau clinique spécial, analogue à celui de la raideur, articulaire, multiple, congénitale ou « *arthrogryposis, multiplex, congenita* », dont BRANDT donne une description détaillée (*Acta Pædiatrica*, 1947). L'enfant a alors un aspect caractéristique de « poupée de bois ».

La position des membres peut être plus ou moins fixée, « attitude de défense », « attitude de salut ».

Les déformations peuvent atteindre les extrémités supérieures seulement, moins souvent les extrémités inférieures. Généralement l'affection est symétrique bien que d'un degré différent des deux côtés. Dans quelques cas, elle atteint un seul côté.

Il peut alors exister une luxation de la hanche, des subluxations des coudes, des genoux, des pouces. Le rachis lui-même peut se fixer.

SHELDON a fait la supposition suivante. Si le fœtus, pendant la vie intra-utérine ne présente pas de mouvements, l'appareil passif locomoteur avec ses capsules articulaires et ses ligaments n'est pas assez développé pour permettre la liberté nécessaire aux mouvements. Les capsules articulaires, insuffisamment développées, et trop serrées, ne permettent qu'un minimum de mouvements.

C'est dans ces formes avec contractures que le traitement orthopédique est alors approprié ; il consiste en des redressements répétés, en mouvements passifs, en opérations correctives (ténotomie, ostéotomie), en fixation temporaire dans des positions corrigées.

IV. — LES EXAMENS SPÉCIAUX

Les examens spéciaux affirment le diagnostic.

1. Examen électrique.

Le plus souvent, *réaction myotonique* de MARBURG, avec une diminution de l'excitabilité galvanique, et une excitabilité faradique très diminuée ou même complète. En général, il n'y a pas de réaction de dégénérescence.

Cependant, certains auteurs ont signalé une réaction de dégénérescence au moins partielle : DUTHOIT, HAUSHALTER, LEENHARDT et SENTIS.

Réaction de dégénérescence et réaction myotonique seraient à rapprocher. Elles seraient le témoignage de l'origine myélopathique des troubles moteurs.

BRANDT, sur 45 cas, retrouve 4 réactions de dégénérescence et 6 réponses faibles aux stimuli-électriques.

ARTHUIS, sur 15 examens électriques, trouve 5 réactions de dégénérescence complète, 8 cas de lenteur de la secousse, 1 fois une très grosse hypoexcitabilité neuromusculaire.

Dans nos observations, l'enfant R... Odette présente une réaction de dégénérescence globale des 4 membres. L'enfant J... Michel présente une excitabilité totale au courant faradique et une hypoexcitabilité galvanique.

L'enfant P... Régis présente une inexcitabilité faradique totale des muscles des ceintures et des racines des membres, alors que pour les muscles fléchisseurs des doigts, l'excitabilité faradique est conservée avec un seuil galvanique à 60.

2. Electromyogramme.

Il est d'interprétation et de pratique difficiles.

Il fut étudié par THIÉBAUT et ISCH dans 73 cas d'atrophie musculaire progressive, dont un cas de maladie de WERNIG-HOFFMANN.

Dans le cas de l'amyotrophie spinale infantile, l'électromyogramme met en évidence un tracé d'atrophie neurogène, se traduisant par :

— Une absence de réponse à l'enfoncement de l'aiguille électrode de BRONKE.

— une diminution du nombre des unités motrices actives au cours de la contraction volontaire maximale.

— La fréquence normale du potentiel élémentaire correspondant à une unité motrice.

— L'aspect remarquable de ce potentiel élémentaire se traduisant par la simplicité extrême des ondes élémentaires, ceci indiquant la raréfaction des fibres musculaires au sein de l'unité motrice.

Sur les 20 électromyogrammes pratiqués par ARTHUIS, 18 montraient un tracé d'atrophie neurogène.

3. Les chronaxies.

En général, elles sont augmentées.

L'élévation dans les formes légères est de 2 à 5 σ .

Elle peut être considérable dans les formes graves : 10 à 20 σ et plus.

TURPIN a insisté sur l'élévation plus marquée de ces chronaxies au segment proximal qu'au segment distal des membres, réalisant ainsi un syndrome chronaxique de type fotal.

BRANDT cite 6 cas où la chronaxie fut évaluée :

— chez 2 enfants, on observe une chronaxie allongée.

— chez 1 enfant, on obtient une réaction de dégénérescence.

— chez 1 enfant, une fatigabilité anormalement rapide.

— dans un cas, la chronaxie est normale.

Les chronaxies sont retrouvées élevées dans 9 cas d'ARTHUIS.

4. Biopsie du muscle.

C'est un examen de grande valeur diagnostique. Elle permet de découvrir dans la très grande majorité des cas, un aspect caractéristique d'*atrophie neurogène en « ilots »*.

BRANDT présente une biopsie musculaire chez 23 malades.

Dans 12 cas, le diagnostic histologique du tissu musculaire était une atrophie spinale.

— Dans 4 de ces 12 cas, ce diagnostic fut vérifié par l'autopsie.

— Dans 5 cas, le diagnostic était en rapport avec l'électromyographie.

— Dans un seul cas, le diagnostic d'atrophie musculaire spinale fut fait sur les seules découvertes de la biopsie.

— Dans 2 cas de la thèse d'ARTHUIS, les plaques motrices sont étudiées, grâce à la biopsie musculaire.

— Dans 1 cas, il n'y a pas de plaque motrice visible.

— Dans 1 cas, les plaques sont nombreuses, mais beaucoup plus simples que normalement.

5. Métabolisme de la créatine.

— L'index de créatine est déterminé par le rapport entre la créatinine totale et la créatinine préformée.

Obtenu par la méthode de JAFFE-FOLIN, il fut trouvé augmenté dans 8 observations de BRANDT. Les chiffres obtenus étaient entre 150 et 200 (chiffres normaux autour de 115).

GITTINGS, ZIEGLER, PEARCE, GRIFFITH trouvent une diminution de l'élimination de la créatinine.

6. Les autres examens.

a) B.W. est négatif (43 cas de BRANDT).

b) F.O. négatif (27 cas de BRANDT).

c) Electroencéphalogramme. Dans une de nos observations (n° 2), il est normal. Il ne fut pas pratiqué pour les autres.

d) Electrocardiogramme normal.

e) L.C.R. normal (36 cas de BRANDT) 2 de nos observations (n° 2 et n° 3).

f) *Radiographie du squelette.*

— Pas d'examen du L.C.R. dans les 2 autres observations.

— Parfois ostéoporose d'immobilisation chez l'enfant un peu âgé.

— L'enfant P... REGIS n° 1 a eu des radiographies des membres inférieurs qui montrent une gracilité des os larges, avec minceur de la corticale, une ostéoporose, sans rachitisme.

g) *La radiographie des muscles* peut mettre en évidence l'atrophie musculaire non visible cliniquement. ARTHURIS souligne ce fait dans 8 observations.

CHAPITRE IV

Evolution et Pronostic

Actuellement porter le diagnostic de maladie de WERNIG-HOFFMANN, c'est évoquer une évolution fatale à plus ou moins brève échéance.

Cependant en 1900, OPPENHEIM dans la description qu'il fit de la maladie qui porte son nom, remarque que cet état morbide est susceptible de rétrocéder avec le temps. Mais il n'en apporte aucune observation.

Le pronostic reste extrêmement sévère, surtout dans les cas où les paralysies sont apparues à la naissance ou dans les premiers mois qui la suivent.

LEREBOULLET et BAUDOUIN en 1909 — DETHORT en 1912, insistent sur la fréquence et la gravité des accidents respiratoires.

En 1917, REUBEN estime que 70 % des enfants meurent en bas âge et qu'il n'y a jamais de guérison complète.

Après 1921, à la suite de LEENHARDT et SENTIS, le pronostic est considéré comme très sévère.

Sur 112 enfants, cités par BRANDT, 95 enfants sont morts.

Parmi eux, plus de la moitié sont morts avant l'âge de 1 an.

30 % sont morts avant 4 ans.

Sur ces 112 malades, seulement 8 atteignirent l'adolescence, et 6 de ceux-ci moururent quelques années plus tard.

Au moment où BRANDT termina son ouvrage, 17 enfants étaient encore vivants :

7 n'avaient pas encore 5 ans.

8 avaient entre 6 et 15 ans.

1 avait 18 ans, mais 3 de ses 9 frères et sœurs étaient décédés de maladie de WERNIG-HOFFMANN.

1 avait 20 ans, confiné dans son fauteuil, absolument invalide.

Nous pouvons résumer, dans un tableau, donné par BRANDT, l'évolution des 112 cas qu'il observa.

*Age de mort
des 95 cas d'atrophie musculaire progressive infantile.*

Age en années

$< 1/2$	31	} 53 (56 %)	} 76 (80 %)	
$1/2 - 3/4$	18			
$3/4 - 1$	4			
$1 - 2$	10			
$2 - 4$	13			
$4 - 6$	4			
$6 - 10$	4			
$10 - 15$	4			
$15 - 20$	6			

Dans sa thèse récente, ARTHUS (Paris, 1954) rapportant 30 observations d'amyotrophie spinale infantile de WERNIG HOFFMANN, note que 4 enfants étaient encore en vie, au moment de la rédaction de sa thèse :

- 1 enfant de 8 ans, dont la maladie débuta à 5 mois.
- 1 enfant de 5 ans 1/2, dont la maladie apparut à 7 mois.
- 1 enfant de 2 ans 1/2.
- 1 enfant de 18 mois.

Parmi les 4 observations que nous rapportons, 3 enfants sont morts. Le 4^e (n° 3) est sorti du Service dans un état désespéré.

Comment meurent les enfants atteints de maladie de Wernig Hoffmann ?

Le plus souvent, l'enfant chez lequel le tableau d'hypotonie dominait jusqu'alors, voit son état général diminuer progressivement. L'enfant perd l'appétit, maigrit, mais c'est surtout l'atteinte respiratoire qui domine la scène et devra être redoutée.

A la polypnée, au tirage, se surajoutent les troubles respiratoires prenant l'allure d'une broncho-pneumonie, pouvant eux-mêmes se compliquer des troubles de la déglutition.

C'est surtout à l'atteinte respiratoire plus ou moins précoce, que l'évolution de la maladie se veut plus ou moins

précipitée, et c'est pour éviter les surinfections que certains auteurs ont proposé un traitement prophylactique par antibiotiques et chimiothérapie, alors que d'autres, tels que HAMBURGER et KATZ sont contre l'hospitalisation de ces enfants.

Chez les enfants ayant atteint un âge plus avancé, la progression de la maladie peut être plus lente. Ces enfants, dont l'intelligence est presque toujours normale, surprennent parfois même par leur adaptation à leur maladie (BRANDT 19 cas — ARTHUIS 5 cas). Malheureusement, ils restent des infirmes qui ne sont à l'abri ni d'une affection intercurrente, ni des rétractions tendineuses, qui les gênent terriblement. C'est pourquoi, le pronostic reste très sombre.

Peut-on parler de guérison ?

On doit parler d'amélioration plutôt que de guérison, car l'amélioration reste transitoire. Elle consiste comme nous venons de le voir dans les formes à évolution lente, en un développement des facultés statiques et motrices ; ce développement étant considérable dans l'enfance.

GUILLAIN, MOLLARET et BASTIN (1944) décrivent le cas d'un jeune homme de 21 ans, ne conservant de la « *myatonie congénitale* » qu'une hypotonie sans amyotrophie, avec réflexes normaux.

GARCIN (1948) rapporte : 1 enfant de 4 ans, dont la « *myatonie congénitale* » commença à régresser vers le 15^e mois : hypotonie, aréflexie, chronaxies encore élevées, possibilité de s'asseoir et de mobiliser vigoureusement ses membres.

HALLEZ (1946) rapporte un cas de « *myatonie congénitale* », apparu à l'âge de 11 mois, vu en octobre 1943, et pour lequel il a constaté en février 1944, une amélioration évidente.

En fait, ces cas de dite « *guérison* » restent extrêmement rares et seul l'avenir peut dire s'il ne s'agit pas seulement d'une *amélioration* ou d'une période d'accalmie, dans le tableau si sombre de l'amyotrophie spinale infantile.

CHAPITRE V

Traitement

Le traitement de l'amyotrophie spinale infantile est purement palliatif. Parmi tous les traitements divers et variés qui furent entrepris au cours des temps, aucun n'eut d'efficacité spectaculaire, aucun ne put enrayer le pronostic extrêmement sombre de l'affection.

1. Divers traitements curatifs ont été essayés :

— HAMBURGER préconisa des injections I.M. de *glucose* pour faciliter le métabolisme des dépôts de glycogène dans les muscles.

— CONCETTI et DUTHOIT essayèrent les *extraits thyroïdiens*.

— BERTI proposa la *strychnine* et l'*arsenic*.

— GLANZMANN, l'*extrait hypophysaire*.

— HUMMEL fit un traitement avec strychnine, associé à un traitement électrique.

— DIECKHOFF observa une brève amélioration avec de la *prostigmine* à raison de 0,25 mg. par jour pendant 4 semaines.

Le *glycocolle* fut employé par divers auteurs : EPPINGER, CHARRUTIN, DEVIC.

L'*ionisation calcique transcérébromédullaire* est fréquemment utilisée, sans apporter d'amélioration évidente. Dans notre observation du petit J... Michel (n° 1), 6 séances d'ionisation n'empêchèrent pas l'évolution fatale.

— ARTHUIS dans sa thèse rapporte 2 observations avec essai d'un traitement à la *cortisone* qui fut un échec.

— HALLEZ rapporte l'observation d'un enfant de 11 mois atteint de « myatonie congénitale » qui présenta une amélio-

ration clinique au bout de cinq mois, avec un traitement comportant :

- Rayons U.V. 1 jour sur 2.
- Bains salés 1 jour sur 2.
- Extrait thyroïdien 1 cg. 4 jours par semaine.
- Adrénaline au 1000^e 15 jours par mois.
- Calcium per os et Stérogyl.

La vitamine E fut employée chez 19 enfants dans les observations de BRANDT.

Cette vitamine est donnée sous la forme d'alphatocophérol acétate ou Ephynal, à raison de 10-30 mg. par jour. La dose totale est de 30 mg. à 1 g.

Aucun effet ne fut obtenu avec ce traitement. 12 des enfants sont morts.

3 mères furent traitées préventivement pendant leur grossesse avec de la vitamine E (Fertilan.)

Ceci n'empêcha pas le développement de la maladie chez les enfants.

Dans notre observation n° 2, l'enfant P... Régis reçut Ephynal et vitamine B12, sans qu'il y eut amélioration.

2. C'est à un traitement palliatif que l'on s'adresse en réalité.

a) La *chimiothérapie prophylactique* est préconisée pour prévenir les infections des voies respiratoires.

b) A cause du grand risque d'infection respiratoire : certains auteurs, tels que HAMBURGER et KATZ sont contre l'hospitalisation de ces enfants.

c) Des *massages* contre les œdèmes sont proposés chez ces enfants immobiles.

d) Parfois, on pourra prescrire un *régime restrictif*, afin d'éviter l'adiposité favorisée par le manque d'exercice.

e) Enfin, on luttera surtout contre les déformations et les contractures apparaissant au cours de l'évolution de la maladie, car celles-ci font du petit malade un véritable infirme.

On aura alors recours à un *traitement orthopédique*, soit appareil plâtré, soit appareillage dont on apprendra l'usage à l'enfant, soit enfin traitement chirurgical contre les contractures.

Comme on le voit, malgré la diversité des traitements proposés, on reste tout à fait démuné dans le traitement de l'amyotrophie spinale de WERNIG HOFFMANN. L'on s'efforcera d'éviter les complications et de faire adapter l'enfant à son infirmité.

Observations

OBSERVATION N° 1 [n° 604]

RÉSUMÉ : *Amyotrophie spinale infantile de WERDNIG-HOFFMANN chez un enfant de 1 mois. Début à la naissance. Examen électrique : inexcitabilité faradique totale, hypoexcitabilité galvanique. Décès à l'âge de 2 mois dans un tableau de complications respiratoires. Examen anatomo-pathologique : atrophie des racines antérieures. Altération des cellules des cornes antérieures. Lésions dégénératives du faisceau pyramidal. Lésions du noyau du glosso-pharyngien.*

L'enfant J... Michel, entre dans le service du Docteur MONNET, le 5 Janvier 1953.

A. H. : père 18 ans ; mère 15 ans 1/2. Sérologie négative. pas de grossesse antérieure.

Les mouvements fœtaux ont été perçus pendant la grossesse, à partir du 5^e mois.

A. P. : né le 6 Décembre 1952.

— Accouchement à terme ; présentation du sommet. L'enfant pèse 3 kgs 100 à la naissance. Nait éveillé.

— Allaitement maternel, complété par lait Guigoz. L'enfant s'alimente bien et prend du poids.

— L'enfant n'a jamais présenté de maladie depuis sa naissance. Il nous est envoyé avec le diagnostic de « myatonie ». La flaccidité aurait été constatée dès la naissance.

A l'entrée :

— L'enfant présente une atonie musculaire généralisée aux 4 membres et à la nuque.

— L'enfant ne remue ni les jambes, ni les bras, ni la tête. Cependant, on perçoit quelques petits mouvements des pieds et des mains.

— L'enfant ne crie pas.

— Il n'a pas la force de prendre le sein, mais il boit bien son biberon, sans troubles de la déglutition.

— Les réflexes tendineux sont abolis.

— L'examen général est négatif ; on ne perçoit ni le foie, ni la rate ; l'auscultation cardiaque est normale, et à l'entrée, il n'y a pas de troubles respiratoires.

Examen électrique (Dr BÉRAUD) :

— Inexcitabilité totale au courant faradique même à 400 V. des 4 membres.

— Hypoexcitabilité galvanique, avec secousse ralentie des principaux groupes musculaires, nécessitant 90 V. pour obtenir une réponse suffisante.

ÉVOLUTION. — Elle est progressive vers une aggravation de l'état. Des troubles respiratoires sont apparus. Les muscles intercostaux sont atteints ; il existe un balancement thoraco-abdominal ; le thorax est aspiré dans l'inspiration.

L'enfant présente volontiers des crises de cyanose.

Nouvel examen électrique (Dr BÉRAUD) :

Un nouvel examen électrique confirme l'inexcitabilité faradique totale de tous les groupes musculaires des membres, alors que la réponse au galvanique, sans être une véritable secousse lente, verniforme est une secousse nettement ralentie à 90 V.

Inexcitabilité galvanique totale à 120 volts des muscles fessiers, lombaires et latéro-vertébraux. Les muscles abdominaux donnent une réponse nette, bien que ralentie à 90 V.

L'enfant a reçu 6 séances d'ionisation.

Décès le 2 Février 1953, à l'âge de 2 mois, dans un tableau de complications respiratoires.

Le diagnostic porté est celui de maladie de WERNIG-HOFFMANN.

Autopsie le 3 Février 1953 : Reins miniatures. — Surrénales nettement volumineuses. — Poumons congestifs aux bases. — Cœur normal.

Examen histologique (Dr P. GIRARD) :

Des coupes ont été prélevées sur différents segments de la moelle cervicale, dorsale, lombaire et sacrée, au niveau de l'écorce frontale, au niveau de la partie inférieure moyenne du bulbe.

Il n'a pas été fait d'examen histologique des muscles, des nerfs ni des noyaux gris centraux.

Les colorations pratiquées ont été celles de l'hématoïne-éosine et de LOYEZ.

I. — LA MOELLE.

1°) On est frappé d'emblée par l'atrophie des *racines antérieures*, dont le volume est très inférieur à celui des racines postérieures.

— La gaine de myéline a, en grande partie, disparu dans les racines antérieures.

— Il n'y a pas de réaction inflammatoire au niveau des racines.

— L'arachnoïde a une apparence normale.

— Les vaisseaux des racines paraissent très dilatés, mais sans altérations évidentes de leurs parois.

— La dure-mère a une apparence normale, ainsi que le tissu épidual.

2°) *Cornes antérieures.* Il n'existe qu'une atrophie minime de la corne antérieure, aspect qui d'ailleurs n'est pas retrouvé sur toutes les coupes.

Cependant, il existe manifestement de grosses altérations cellulaires au niveau des cornes antérieures, ce qui est d'autant plus frappant que les cellules du tractus intermédiolatéralis et des cornes postérieures, et en particulier de la colonne de Clarke, sont tout à fait normales.

— Les cellules des cornes antérieures sont très peu nombreuses. Il ne persiste que 2 ou 3 cellules normales par cornes antérieures et les quelques autres cellules ganglionnaires présentent des lésions dégénératives; elles sont rétractées. Il n'y a aucune réaction inflammatoire.

Il n'y a pas de modifications sensibles des cellules névrogliques. Nous n'avons trouvé que de très rares figures de satellitose ou de neuronophagie.

Les espaces périvasculaires sont un peu élargis, mais sans modification notable de la structure des vaisseaux.

Nous n'avons pas retrouvé sur ces cornes antérieures des images de cellules ballonnées, comparables à celle que signale ARTHUR dans sa thèse. Mais il est à tenir compte que nous n'avons pas pratiqué de coloration cellulaire valable.

3°) *L'épendyme* est remarquablement dessiné, avec une lumière parfaitement visible, évoquant l'aspect de l'hydromyélie, avec un petit nodule glial.

4°) Sur les coupes colorées à la myéline, les *cordons postérieurs* sont parfaitement colorés, et les *cordons latéraux* ont mal pris la myéline, apparaissent délavés au niveau du faisceau pyramidal.

Ces lésions de dégénérescence se retrouvent également au niveau des *cordons antérieurs*, au niveau du faisceau pyramidal direct.

II. — AU NIVEAU DU BULBE.

1°) *Partie inférieure :*

— Coupe correspondant à la coupe T II-123 de l'atlas de RIDLEY, au noyau de GOLL et de BURDACK.

On retrouve les lésions dégénératives du faisceau pyramidal. Il n'y a pas d'altérations cellulaires évidentes.

2°) *Partie moyenne du bulbe :*

— Coupe T II-219 de l'atlas de RIDLEY, passent par le corps restiforme.

On retrouve les lésions dégénératives du faisceau pyramidal.

— Le noyau de l'hypoglosse ne présente pas d'altérations importantes, en dehors de quelques éléments cellulaires hyperchromatiques, rétractés, et un noyau un peu excentrique.

Par contre il semble exister des lésions plus importantes au niveau du noyau ambigu, correspondant au glosso-pharyngien.

On y retrouve en particulier des aspects de gonflements bulleux.

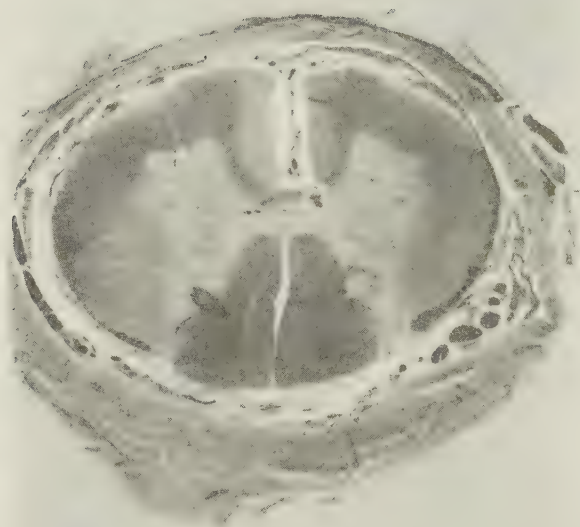
Il n'y a aucune lésion inflammatoire au niveau du bulbe.

III. — L'ECORCE CÉRÉBRALE.

Elle paraît avoir une structure normale. On est frappé par le peu d'importance des éléments cellulaires.

La couche V des cellules pyramidales géantes de BETZ, est particulièrement pauvre en éléments cellulaires.

En somme, l'aspect histologique de ce cas, se conforme aux lésions habituelles de la maladie de WERNIG-HOFFMANN, à tous points de vue.



COUPE N° 1 (D^r P. GIRARD).

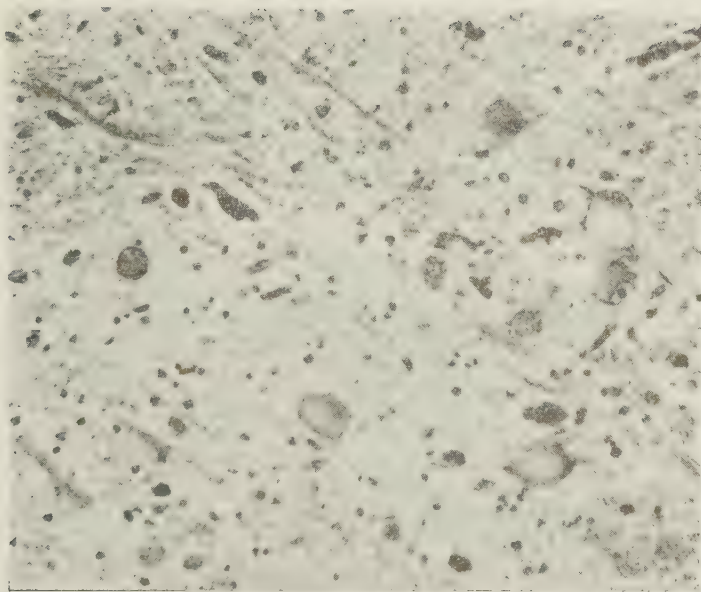
Coupe de la moelle dans la région lombaire.

Coloration au Loyez.

— Les cornes antérieures ont un volume normal ; elles sont pauvres en éléments cellulaires. Les racines postérieures sont parfaitement colorées.

Les racines antérieures sont atrophiques et dégénérées.

— Myélinisation imparfaite des faisceaux pyramidaux.



COUPE N° 2 (D^r P. GIRARD).

*Lésions dégénératives typiques de 3 cellules motrices
dans le noyau ambigu.*

— La seule particularité est l'aspect du faisceau pyramidal direct et croisé, mais il faut tenir compte de l'âge de cet enfant.

En résumé, enfant décédé à l'âge de 2 mois, dans un tableau de troubles respiratoires.

Maladie de WERNIG-HOFFMANN certaine, confirmée par l'examen anatomo-pathologique.

OBSERVATION N° 2 [n° 1908]

RÉSUMÉ : *Maladie de WERNIG-HOFFMANN chez un enfant de 1 an. Forme familiale : 1 frère décédé à 5 ans n'ayant jamais marché. Enquête génétique négative. Début à 11 mois après un épisode pulmonaire aigu. Examen électrique : inexcitabilité faradique totale avec secousse lente et longitudinale au galvanique. Ostéoporose. Décès à l'âge de 21 mois dans un tableau de bronchopneumonie.*

P... Régis. Enfant adressé à l'âge de 1 an, dans le service du Docteur MONNET, pour hypotonie généralisée.

A. H. : Père a fait un séjour en Sana il y a 15 ans. Il présente actuellement une sclérose pulmonaire avec des lésions stabilisées.

— Mère : R. A. S. — B. W. = 0.

— A noter les mauvaises conditions d'hygiène et le logement insalubre.

A. C. : 2 morts-nés en 1944 et en 1950.

— 1 sœur morte à 20 jours.

— 1 frère décédé à l'âge de 5 ans, dans un tableau de bronchopneumonie avec température. Cet enfant n'a jamais marché et présentait des « paralysies » des membres.

A. P. : né le 13 mai 1953.

— Accouchement à terme, présentation du sommet. L'enfant pèse 3 kg. 800 et paraît normal, il crie et s'agite.

— Il est nourri au sein jusqu'à 3 mois, puis au lait Nestlé.

Jusqu'en janvier 1954, l'enfant se développe normalement et ne présente aucun trouble pathologique. Il tient sa tête et peut rester assis.

En janvier 1954, l'enfant présente un épisode pulmonaire aigu avec température oscillant entre 39° et 40°. Ce syndrome fébrile dura une huitaine de jours et fut traité par de la Bronchocilline associée à l'oxygénothérapie.

Depuis cet épisode, les parents affirment que l'enfant n'a pas « repris ses forces » et ils commencent à s'inquiéter. L'enfant perd du poids, il ne joue plus et ne se tient plus assis.

— A l'entrée dans le service, le 5 Mai 1954, enfant de 1 an pesant 8 kgs 360.

— L'aspect du petit malade est évocateur.

Celui-ci est totalement inerte, ne présente aucun mouvement, sinon quelques rares mouvements des pieds et des mains. Il ne tient pas sa tête.

— L'atonie musculaire est généralisée sans hyperlaxité articulaire. L'enfant a l'aspect classique de la « poupée de son ».

— Le psychisme est normal.

— Les réflexes tendineux sont abolis.

— Examens pulmonaire, cardiaque, négatifs.

Examen électrique (D^r BÉRAUD) 8 mai 1954.

L'examen électrique montre une inexcitabilité faradique totale des muscles des ceintures et des racines des membres, avec une secousse lente et longitudinale ou galvanique, avec un seuil à 80.

Pour les muscles antéro-externes et fléchisseurs des doigts, l'excitabilité faradique est conservée (seuil 150) avec un seuil galvanique à 60.

La lenteur de la secousse galvanique et le déplacement du point moteur traduisent la gravité du syndrome neurologique.

Radiographie des os longs : Minceur de la corticale ; ostéoporese sans rachitisme.

L.C.R. Xanthochromique, clair après centrifugation. 2 éléments. Sucre = 0,97 ; albumine = 0,35.

Sang K = 3,6 mEq = 140 m σ r.

Electroencéphalogramme (D^r FOURNET) 12 mai 1954.

Le tracé de repos est caractérisé par un rythme assez régulier pour l'âge de l'enfant à 4 C/S, symétrique sur les 2 hémisphères, sans anomalie dans les différents montages.

La S.L.I. est sans effet.

En conclusion, tracé normal.

Biopsie musculaire (D^r GUINET).

Biopsie du muscle vaste externe. Présence d'un important tissu collagène cloisonnant les faisceaux musculaires.

On n'a pu faire d'examen plus détaillé à cause de la coloration insuffisante.

Traitement : L'enfant reçoit Ephynal et vitamine B12.

Il sort du service le 28 mai 1954. Le diagnostic porté est celui de maladie de WERDNIG-HOFFMANN.

Evolution : L'enfant est décédé chez lui en février 1955. L'état de l'enfant s'était progressivement aggravé. L'atonie était devenue considérable. Peu à peu des déformations des membres et du thorax apparurent.

Durant la dernière année, l'enfant fit plusieurs épisodes de broncho-pneumonie fébrile.

Au stade terminal, il présenta une broncho-pneumonie bilatérale avec fièvre intermittente, qui dura plusieurs semaines.

OBSERVATION N° 3 [n° 2.149]

RÉSUMÉ : *Maladie de WERDNIG-HOFFMANN chez un enfant de 3 mois. Parents cousins issus de germains. Né par césarienne. Début 15 jours après la naissance. Examen électrique : réaction de dégénérescence globale des 4 membres. Atteinte respiratoire. Sorti du service dans un état grave.*

R... Odette. Enfant de 3 mois-envoyée dans le service du Docteur MONNET, pour hypotonie et impotence fonctionnelle des membres.

A. H. : Les parents sont cousins issus de germains.

Mère : a présenté une néphropathie gravidique au cours de sa première grossesse, ayant entraîné une mort du fœtus in utero au 7^e mois.

Au cours de la seconde grossesse, il n'y eut pas d'albuminurie. Péré éthylique probable.

A. P. : née le 25/5/1954, 3 semaines avant terme. Pesait 4 kgs à la naissance.

Une césarienne a été pratiquée pour inertie utérine par hydramnios.

L'enfant était normal à la naissance, bien éveillé. Il fut nourri au sein pendant 15 jours, puis au lait Pélargon orange.

C'est 15 jours après la naissance que la mère s'est aperçue que l'enfant remuait de moins en moins les bras et les jambes.

Le 2 Août, le médecin traitant est appelé auprès de l'enfant pour de vagues troubles digestifs, mais il est surtout frappé par l'impotence des quatre membres et l'hypotonie. Il institue un traitement avec de la Béviténe, qui aurait, semble-t-il, permis à l'enfant de récupérer quelques mouvements des doigts et des orteils.

Cependant, l'état de l'enfant reste stationnaire et celui-ci nous est adressé le 14 Août 1954.

A l'entrée : il s'agit d'un bel enfant de 3 mois, chez lequel l'hypotonie est impressionnante. Celle-ci atteint les 4 membres qui sont inertes.

Les muscles de la nuque et du tronc sont également le siège d'une grande hypotonie. L'enfant ne peut tenir sa tête qui reste ballante.

Si l'on essaye de soulever l'enfant en le prenant par le corps, il se met aussitôt en arc de cercle.

Les réflexes tendineux sont abolis.

A signaler un aspect de pseudo-hypertrophie du bras droit, sans œdème.

Dans la respiration, le jeu diaphragmatique est normal, alors que le jeu costal est pratiquement inexistant.

La respiration a un type purement abdominal.

L'examen général est négatif.

L.C.R., moins d'un élément,

Sucre = 0,75

Albumine = 0,30

Examen électrique (D^r BRET), 20/8/1954.

— Réaction de dégénérescence globale des 4 membres.

— Dissociation des seuils avec un rapport 10/1.

— Secousse lente persistant au seuil, avec 5 m F sur tous les muscles, abaissement du seuil galvanotonique.

Evolution. — L'enfant a reçu un traitement fait avec de la vitamine B1, sans résultat.

L'évolution est lentement progressive. Les troubles respiratoires se sont accentués. L'enfant respire difficilement. Il existe une aspiration thoracique inspiratoire.

L'enfant sort du service le 16/9/1954, dans un état grave. Le diagnostic porté est celui de maladie de WERNIG-HOFFMANN.

OBSERVATION N° 4

(Observation du Service du Professeur P. GIRARD).

RÉSUMÉ : Maladie de WERNIG-HOFFMANN chez un enfant de 25 mois. Enquête génétique négative. Début à 6 mois, après un incident infectieux. Cypho-scoliose, déformation des pieds en équinisme et valgus. Examen électrique : pas de réaction de dégénérescence. Décès à l'âge de 5 ans dans un tableau de broncho-pneumonie.

Enfant A... Christian.

Il s'agit d'un garçon de 25 mois, adressé dans le service du Prof. P. GIRARD, pour un syndrome encéphalitique mal déterminé,

par l'Hôpital René-Sabran, de Giens, où l'enfant avait été envoyé avec le diagnostic de rachitisme et de malformation de la colonne.

A. H. : Père et mère en bonne santé ; pas de notion de consanguinité.

— Grossesse normale. Accouchement normal.

— Ni frère, ni sœur.

A. P. : Jusqu'à 6 mois, il s'agissait d'un beau bébé qui se tenait assis seul.

Vers l'âge de 7 mois, l'enfant fait un incident infectieux qualifié de bronchite dentaire, et qui dura 3 semaines.

C'est à cette date qu'apparaissent des troubles moteurs ; ce sont les muscles du tronc qui semblent atteints les premiers ; l'enfant ne peut plus s'asseoir, ni se retourner dans son lit. Le médecin aurait alors parlé de scoliose. Parallèlement s'est installée une paralysie des membres inférieurs et supérieurs. Jamais l'enfant n'a marché.

En Février 1950, l'enfant aurait présenté un syndrome encéphalitique avec température, inertie, gémissements, crise d'hypertonie des membres inférieurs et strabisme intermittent.

Une P.L. pratiquée alors fut négative.

L'enfant passa 8 mois à Giens, où il a reçu :

Becozyne, Bécilan, Pénicilline, Sulfamides, Propidon, Abcès de fixation.

Il se remit lentement du syndrome encéphalitique et son état semble même s'améliorer au dire de sa mère.

A l'entrée dans le service, 25/4/50 :

— Enfant de 25 mois, hypotrophique, ne pesant que 10 kgs, qui tousse un peu.

L'examen met en évidence :

1°) Une hypotonie généralisée.

2°) Une quadriplégie flasque, prédominante aux M.I. — Impotence complète des M.I., moins marquée aux M.S.

— Quelques mouvements des orteils seulement.

— Atrophie des M.I.

— Pas de troubles trophiques cutanés.

— Au niveau des mains, qui sont moites, on peut noter de petites secousses et une sorte de tremblement, marqués à l'index, au pouce, à l'éminence thénar.

3°) Les réflexes rotuliens, achilléens et stylo-radiaux sont abolis.

Il n'y a pas de Babinski.

4°) Atteinte des muscles du tronc.

L'enfant ne peut rester assis.

5°) Pas de troubles sensitifs ; pas d'atteinte des nerfs crâniens ; pas de troubles oculaires.

6°) Examen général : ni splénomégalie, ni hépatomégalie.

B.W. = 0

T.A. = 13/9.

Signe du lacet très positif.

Numération et formule normales.

7°) Déformations :

— Cyphose à grande courbure ; scoliose importante.

— Déformations des pieds qui sont en équinisme, et valgus.

Examen électrique (D^r CADE) :

L'excitation faradique et surtout galvanique des principaux nerfs et muscles des membres supérieurs ne paraît pas mettre en évidence de signes de réaction de dégénérescence.

Evolution. — L'enfant reste deux ans dans le service.

Il fait, en Novembre 1951, une bronchite grave avec température élevée à 39-40° ; expectoration difficile et radiographie pulmonaire négative.

L'enfant sort du service le 1/3/1952. On avait porté le diagnostic de maladie de WERNIG-HOFFMANN.

Nous avons appris que l'enfant est mort un an plus tard dans un tableau de broncho-pneumonie.

CHAPITRE VII

Anatomie pathologique

L'anatomie pathologique de l'amyotrophie spinale infantile fut décrite très tôt par HOFFMANN. Si les premiers examens anatomo-pathologiques étaient assez succincts, actuellement nous disposons d'un assez grand nombre d'examens histologiques par ailleurs bien détaillés, grâce à de nombreuses autopsies et biopsies. Pour ne parler que des travaux les plus récents nous citerons BRANDT (16 autopsies), ARTHUIS (11 autopsies), RADERMECKER (15 autopsies), GRUNER (9 autopsies).

Nous pouvons diviser cette étude en trois grands chapitres.

- I. — Les lésions du système nerveux.
- II. — Les lésions du muscle.
- III. — Les autres organes.

I. — LES LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX

Nous étudierons successivement :

- I. Les lésions de la moelle et les lésions des racines.
- II. Les lésions du système nerveux central.
- III. Les lésions des noyaux des nerfs crâniens.

I. Au niveau de la moelle.

A) LES CORNES.

1) *Les cornes antérieures* : d'un bout à l'autre de la moelle présentent tous les types et les stades de la dégénérescence habituelle dans l'amyotrophie spinale infantile.

C'est cependant dans les régions cervicales et lombaires de la moelle que les lésions sont plus marquées (BRANDT).

Les cellules motrices apparemment semblent absentes en certaines places ce qui donne un aspect « déshabité » à la moelle ; cependant à un examen plus approfondi on arrive à distinguer quelques cellules motrices. Dans notre observation n° 1 nous n'apercevons que de très rares cellules motrices par corne antérieure.

Celles-ci sont le plus souvent altérées. Beaucoup d'entre elles sont petites, rétrécies, parfois angulaires, semblant consister simplement en un noyau et une bande étroite de protoplasma.

Les noyaux sont, en règle générale, anormalement petits et concentrés, parfois pâles et vésiculaires, pauvres en chromatine.

Les cellules présentent des altérations habituellement désignées sous le nom de « *maladie cellulaire chronique des corps de NISSL* ». Elles semblent suivre les étapes d'un lent processus dégénératif chronique. Ce processus aboutit à une disparition complète de la cellule. A côté de ces petites cellules atrophiques on trouve aussi des cellules motrices de taille presque normale pouvant être pâles et absolument dépourvues de substances lipoides. ARTHURIS, dans sa thèse, insiste sur l'aspect de « *gonflement bulleux* » correspondant à la transformation de la cellule en une masse arrondie très pâle, aspect que nous n'avons pas trouvé dans notre examen histologique.

Enfin la prolifération de la névroglie dans les cornes antérieures peut donner lieu à des images de satellitose et de neuronophagie (aspect cité dans 5 observations d'ARTHURIS), non visible dans notre observation.

2) *Les cellules des cornes latérales* et de la colonne de CLARKE sont presque toujours normales, sans altérations. Exceptionnellement des lésions à type de cytolyse des cellules de CLARKE, de neurophagie ont été signalées (HEUYER, BRANDT, RADERMECKER).

3) *Les cornes postérieures* sont intactes. L'intégrité presque absolue de celles-ci, par comparaison aux altérations des cornes antérieures est caractéristique. Exception-

nellement des lésions ont été citées (HEUYER, BRANDT, RADERMECKER).

B) LES RACINES.

1) *Les racines antérieures* : macroscopiquement apparaissent grêles et rougeâtres, démyélinisées. Il existe une atrophie marquée des racines antérieures qui ne contiennent que quelques fibres rares et amincies.

Dans 7 observations où l'examen des racines antérieures fut pratiqué, ARTHUIS retrouve sept fois une démyélinisation. Dans l'observation que nous rapportons on est frappé d'emblée par l'atrophie des racines antérieures.

2) *Les racines postérieures* : sont habituellement normales au même titre que les cornes postérieures. Sur neuf cas GRUNER note six fois des racines postérieures normales, alors que dans trois cas elles sont légèrement éclaircies. Mais ce fait est rare.

C) LES CORDONS.

Leur atteinte est rarement signalée.

KAHLER, ROTHMANN, KAUMEINER ont noté dans de rares cas un éclaircissement des cordons antérieurs.

HEUYER et LIERMITE retrouvent parfois une gracilité des cordons antéro-latéraux.

BRANDT remarque que les faisceaux pyramidaux sont parfois incomplètement myélinisés, mais il faut se souvenir qu'il s'agit d'enfants très jeunes.

Les cordons postérieurs ont parfois un aspect éclairci, BRUCE, BEEVOR, RADERMECKER, ARTHUIS.

Dans notre observation nous avons retrouvé l'aspect pâle et délavé des cordons latéraux.

II. Au niveau du système nerveux central.

a) LES LÉSIONS DU THALAMUS.

Elles n'ont été signalées que rarement dans la littérature car elles n'étaient pas recherchées ; LEROY CONEL les retrouve deux fois, BRANDT une fois sur cent deux observations, RADERMECKER trois fois sur cinq. GRUNER et E. BARGETON signalent neuf atteintes du thalamus dans les neuf cas où le thalamus put être examiné. Les lésions sont analogues à celles des neurones moteurs de la moelle et du tronc cérébral.

ARTHUIS note des lésions du thalamus dans neuf de ses observations. Il s'agit de dégénérescence cellulaire évoluant en plusieurs stades comme l'a décrit LEROY CONEL :

- chromatolyse périnucléaire ;
- gonflement de la cellule ;
- latéralisation des noyaux, transformation en une masse hyaline arrondie, à peine visible avec la méthode NISSL ;
- disparition et remplacement par un nodule glial.

Ces dégénérescences se situent dans le thalamus surtout dans le noyau externe, et en particulier dans le noyau postéro-latéro-ventral où elles sont constantes et les plus typiques, et dans le corps genouillé externe et dans le pulvinar.

De telles lésions n'ont pas été retrouvées par GRUNER dans les poliomyélites chroniques et subaiguës. Celui-ci conclut à une atteinte primaire du thalamus dont la nature et la cause restent aussi obscures que celles des lésions principales du neurome moteur. La fréquence des lésions thalamiques, selon GRUNER doit les faire intégrer dans le syndrome anatomique de la myatonie du nourrisson.

b) AU NIVEAU DU CORTEX.

Le plus souvent l'écorce motrice ne montre pas d'altération des cellules de BETZ, ni des couches pyramidales. RADERMECKER, GRUNER et ARTHUIS notent une intégrité du cortex.

Des modifications du cortex ont été décrites par SPILLER, BODDIN, CONEL. Dans quatre cas, BRANDT a trouvé des cellules de BETZ atrophiées et pauvres en chromatine, mais une telle altération peut se rencontrer chez des enfants qui ne présentent aucune affection du système nerveux central.

L'examen histologique de l'observation que nous rapportons met en évidence la pauvreté des éléments cellulaires de la couche V, des cellules pyramidales de BETZ, mais l'enfant n'avait que deux mois.

c) LE CERVELET.

HEUYER et LHERMITTE décrivent dans une observation des modifications du cervelet avec une diminution considérable des cellules de PURKINJE, dont plusieurs sont en chromatolyse.

RADERMECKER remarque que « de nombreuses lamelles présentent des pertes en cellules de PURKINJE avec des aspects de sclérose atrophique des cellules. BRANDT considère l'aspect du cervelet comme étant entièrement normal.

d) LES AUTRES LÉSIONS EXCEPTIONNELLES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

Corps strié : HEUYER décrit une infiltration lipoïdique de quelques cellules pallidales.

Corps de Luys : RADERMECKER remarque un grand nombre de figures de sclérose avec aspect de pseudo-neurophagie et une gliose disséminée.

Bulbe : gracilité des pyramides, aspect carré du bulbe (HEUYER).

Olives bulbaires : (RADERMECKER).

Globus pallidus : quelques cellules dégénérées (BRANDT).

III. Les noyaux des nerfs crâniens.

Ils peuvent présenter une sorte de dégénérescence :

VII : 2 fois pour GRUNER.

1 fois pour BRANDT.

4 fois pour RADERMECKER.

4 fois pour ARTHUIS.

IX : 2 fois pour RADERMECKER.

2 fois pour GRUNER.

Dans notre observation il existe des lésions importantes et en particulier des aspects de *gonflement bulleux* au niveau des noyaux du IX.

X : 2 fois pour GRUNER.

2 fois pour RADERMECKER.

XII : Les lésions de ce noyau sont les premières signalées (ROTHMANN).

Elles sont retrouvées huit fois par GRUNER sur neuf observations.

RADERMECKER trois fois sur cinq.

ARTHUIS retrouve des aspects de vacuolisation, de chromatolyse et de gonflement bulleux dans huit cas.

V : 3 fois pour GRUNER.

Les nerfs moteurs de l'œil :

III : 2 fois pour GRUNER.

2 fois pour CONEL.

4 fois pour ARTHUIS.

VI : 2 fois pour GRUNER.

3 fois pour BRANDT.

4 fois pour ARTHUIS.

II. — LES LÉSIONS DES MUSCLES

Grâce à la biopsie musculaire, elles ont pu être étudiées. Des examens particulièrement intéressants ont été faits par BRANDT qui observe trente-huit muscles se répartissant chez vingt-cinq malades.

Les altérations pathologiques sont visibles quand les coupes sont traitées par l'hématoxyline-éosine.

Les résultats obtenus confirment les examens rapportés par SLAUCK et WOHLFART.

Chez une vingtaine d'enfants, l'examen rapporta une distribution anarchique de l'atrophie dite « *atrophie en îlots* ». Ceci indique un processus pathologique atteignant les unités motrices entières, c'est-à-dire une *atrophie musculaire neurogène*.

Le tissu conjonctif interfasciculaire est accru.

En plusieurs endroits on peut noter une atrophie très marquée des cellules des muscles.

Ces cellules en certains points sont riches en noyaux.

Certains faisceaux musculaires contiennent des fibres musculaires normales ; d'autres faisceaux comportent à la fois des fibres normales et des fibres atrophiées.

Rarement on peut voir des éléments hypertrophiés (COLLIER et HOLMES, BRANDT).

Les fibres musculaires présentent rarement des lésions dégénératives avec par endroits une hyalinisation et une vacuolisation avec disparition de la striation.

Le diaphragme, quand il est examiné, est retrouvé normal (BRANDT trois fois, DUKEN SLAUCK).

III. — LES AUTRES ORGANES

Les autres organes sont normaux.

OGGIONI trouva des altérations du thymus et de la thyroïde.

Des aspects broncho-pneumoniques ou atelectasiques du poumon peuvent être retrouvés.

L'autopsie du petit J... Michel (n° 1) nous montra un aspect congestif des bases.

CHAPITRE VIII

Sur les rapports entre l'amyotrophie spinale progressive de Werdnig-Hoffmann et la myatonie congénitale d'Oppenheim

Maladie de WERNIG-HOFFMANN et myatonie congénitale d'OPPENHEIM ont été longtemps opposées. L'autorité même des auteurs qui les décrivirent les font considérer classiquement comme deux maladies distinctes.

Classiquement on donne, depuis MARBURG, les critères distinctifs suivants :

	<i>Maladie de WERNIG-HOFFMANN</i>	<i>Myatonie d'OPPENHEIM</i>
Début	1 ^{ers} mois ou 1 ^{ers} années de la vie	Congénital
Etiologie	Familiale	Sporadique. Cas isolés
Hypotonie	Parésies localisées commençant aux m. pelviens	Hypotonie généralisée
Atrophie musculaire	Amyotrophie vraie	Non évidente. « Les muscles sont flasques et mous »
Réflexes tendineux	Abolition en rapport avec le degré et l'extension de l'atrophie	Abolis
Examen électrique	Réaction de dégénérescence	Réaction myatonique
Evolution	Progressive vers la mort	Vers la guérison ou l'amélioration

Or si nous reprenons les observations apportées par la littérature nous nous apercevons qu'un classement dans l'un de ces cadres n'est pas toujours possible, les caractères de ces affections n'étant pas toujours aussi tranchés.

Il existe des *caractères communs* à la maladie de WERDNIG-HOFFMANN et à la myatonie congénitale. Ce sont :

La fréquence de l'atteinte respiratoire.

L'intégrité de l'intelligence.

La présence d'une adiposité sous-cutanée masquant l'atrophie.

— L'intégrité de la sensibilité.

La fréquence du tableau de paralysie flasque.

Mais c'est en étudiant chaque caractère supposé différentiel qu'on se rend compte de l'étroite relation existant entre ces deux maladies.

I. — CARACTÈRE FAMILIAL

a) Des observations récentes ont montré que la « *myatonie congénitale* » pouvait très bien survenir comme une affection familiale. L'apparition sporadique de la myatonie d'OPPENHEIM, soulignée par les auteurs, est basée sur la tradition plutôt que sur un fondement scientifique.

Dans la littérature il existe de nombreux cas familiaux de maladie d'OPPENHEIM.

- GURDJIAN (1930) 3 enfants sur 6.
- TURNER (1910) 6 enfants sur 13.
- SORGENTE 1 frère et 1 sœur.
- BATTEN 1 frère et 2 sœurs.
- CONCETTI 2 cas.
- HAUSHALTER 1 cas.
- BURDICK (1945) 2 familles comportant 2 cas chacune.
- GIRAUD (1934) 4 cas sur 5.
- TURTIN (1945) 3 cas sur 4.
- CAUSSADE (1948) 4 cas sur 6 ; 2 sur 2 ; 2 sur 4 ; 2 sur 2.
- RODIER (1951) une famille de 7 enfants dont 5 sont frappés de myatonie congénitale avec début à la naissance : mort de 4 enfants à 6 mois, et 1 enfant à 1 mois et demi par troubles respiratoires.
- CHÉNÉ dans sa thèse cite 2 cas familiaux sur 27 cas.
- VERGER (1951) 2 enfants sur 3.
- ALANTAR (1953) 1 cas.

b) Le caractère familial n'existe pas toujours dans la maladie de WERNIG-HOFFMANN. Il manque dans plusieurs observations :

- 1 d'ARMAND-DELLILE et BOUDET.
- 4 de BATTEN.
- 60 de BRANDT (contre 52 cas familiaux).
- 22 d'ARTHUIS (contre 8 cas familiaux).

Dans nos observations le caractère familial manque pour 3 d'entre elles, mais il est vrai qu'il s'agit de premiers-nés. Dans la famille de l'enfant P. . . Régis, 1 frère est mort à 5 ans de troubles respiratoires, il n'avait jamais marché. La sœur est morte à 20 jours de causes indéterminées.

c) On voit donc que le caractère familial n'est pas toujours un critère de distinction entre amyotrophie spinale infantile et « *myatonie congénitale* ».

II. — LA DATE D'APPARITION DE LA MALADIE. LE CARACTÈRE CONGÉNITAL

La maladie d'OPPENHEIM serait toujours congénitale, la maladie de WERNIG-HOFFMANN ne le serait jamais.

a) Mais plusieurs auteurs insistent sur l'apparition retardée des signes de myatonie au 1^{er}, 2^e mois et même 3^e mois.

— BEEVOR, en 1907 : a publié une observation de maladie d'OPPENHEIM qui, très nettement, n'avait débuté qu'à 16 mois.

ROSENBERG début à 11 mois.

— SCHÜLLER début à 10 mois.

FABER début à 29 mois.

BERNLARDT début à 4 mois — 2 ans.

DU THOIT 9 cas sur 60 ont débuté de 2 à 18 mois.

VERGER 1 cas débutant à 7 mois.

HALLEZ 1 cas débutant à la 3^e semaine.

b) D'autre part la maladie de WERNIG-HOFFMANN peut très bien être congénitale. « Si nous examinons avec attention les quelques 200 cas d'amyotrophie spinale infantile rapportés dans la littérature nous dit BRANDT, chez 35 enfants l'hypotonie existait depuis la naissance ».

Notons les cas congénitaux de SEVESTRE : 1 cas

BRANDT : 41 cas sur 112.

ARTHUIS : 21 cas sur 30.

c) Il est très difficile de noter la date exacte d'apparition de la maladie. Les parents peuvent ne pas remarquer l'impotence d'un nourrisson dans les 1^{ers} mois de la vie, à moins qu'elle soit absolue. Souvent il est impossible d'affirmer s'il s'agit d'une maladie congénitale ou d'un début dans les premiers mois de la vie.

D'autre part, de nombreux cas furent considérés comme des « *myatonies congénitales* » simplement parce que la maladie était apparue à la naissance, alors qu'il s'agissait véritablement d'atrophie musculaire progressive congénitale.

« Les malades de WERNIG-HOFFMANN, comme ceux d'OPPENHEIM, présenteraient donc ce caractère commun à toutes les atrophies progressives infantiles : début plus ou moins précoce, toujours congénital » (LEENHARDT et SEXTIS).

COMBY écrit : « Il existerait une fragilité congénitale du neurone moteur périphérique qui se témoigne parfois à la naissance, mais qui parfois ne se révèle que plus tard ».

Ainsi le début néo-natal est un mauvais critère diagnostique et la maladie de WERNIG-HOFFMANN peut très bien débiter à la naissance.

III. — LES RÉFLEXES TENDINEUX

Le schéma de MARBURG nous indique une abolition absolue des réflexes dans la maladie d'OPPENHEIM, alors que ceux-ci seraient, dans la maladie de WERNIG-HOFFMANN, abolis selon le degré et l'extension de l'atrophie.

Or si nous nous en rapportons à la description originale d'OPPENHEIM, les réflexes dans la *myatonie congénitale* sont soit abolis, soit diminués, donc pas toujours absents.

BRANDT reprenant 170 cas de « *myatonie congénitale* » retrouve dans 45 cas la présence de réflexes tendineux. Dans des cas exceptionnels d'amyotrophie spinale progressive les réflexes peuvent exister ; ARTHUS en cite 3 cas mais ceci est excessivement rare.

Donc l'absence de réflexes tendineux n'est pas un critérium de différenciation entre les deux maladies. En principe ils sont abolis dans les deux affections. La plupart des observations de myatonie avec conservation des réflexes sont dues à des erreurs de diagnostic. BRANDT écrit que « la conservation des réflexes tendineux conduirait plutôt à un diagnostic de myatonie congénitale, si un tel diagnostic est justifié le moins du monde ».

IV. — L'ATROPHIE MUSCULAIRE

L'on a proposé celle-ci comme caractère différentiel. L'on opposerait alors l'état grêle et maigre des muscles chez les myotoniques à l'atrophie vraie de la maladie de WERNIG-HOFFMANN.

Or il est très difficile parfois de juger de l'atrophie musculaire chez un nouveau-né, surtout lorsque le tissu adipeux sous-cutané est très développé, ce qui est fréquent. Cette atrophie peut donc passer inaperçue. Elle n'est reconnue que dans environ la moitié des cas de maladie de WERNIG-HOFFMANN.

Sur 45 cas d'amyotrophie spinale progressive, BRANDT ne retrouve une atrophie musculaire palpable que dans 22 cas seulement, douteuse dans 2 cas, visible à la radiographie 1 fois seulement.

ARTHUR signale une atrophie musculaire décelable cliniquement dans 14 cas, et radiologiquement dans 3 cas, alors que dans 5 cas elle existait à la biopsie musculaire.

Dans les cas considérés comme des myotonies d'OPPENHEIM authentiques, les autopsies ou les biopsies musculaires, quand elles furent pratiquées, montrèrent une atrophie musculaire.

Il est donc très difficile de considérer l'atrophie musculaire comme étant en faveur de la maladie de WERNIG-HOFFMANN, alors que dans la *myotonie congénitale* il n'y aurait qu'une simple « mollesse » du muscle. Ce critère ne nous semble pas suffisant puisque même dans la maladie de WERNIG-HOFFMANN l'atrophie n'est pas toujours retrouvée, cliniquement du moins.

V. — LES RÉACTIONS ÉLECTRIQUES

La maladie d'OPPENHEIM serait caractérisée électriquement par la « Réaction myotonique » de MARBURG, alors que la réaction de dégénérescence serait constante dans la maladie de WERNIG-HOFFMANN.

La réaction myotonique consisterait en une diminution très importante de l'excitabilité faradique du muscle avec conservation relative de l'excitabilité galvanique. Cette

réaction différencierait de la réaction de dégénérescence classique par l'absence d'inversion de la formule polaire.

ERR nous donne la définition de la R.D. suivante : « La dégénérescence se caractérise par la diminution de l'excitabilité faradique des muscles tandis que l'excitabilité galvanique de ces derniers reste stationnaire, qu'elle est augmentée parfois notablement. Au lieu de la contraction normale, courte, rapide comme l'éclair, il se produit une contraction paresseuse, qui traîne en longueur et qui, même avec des forces de courant relativement faibles, se transforme en un tétanos persistant pendant toute la durée du courant ». Et ZIMMERN insiste sur le fait qu'« En l'absence de lenteur de la secousse galvanique, la R.D. n'existe pas ».

Pour MARBURG, c'est l'adjonction à la réaction myotonique d'une lenteur de la contraction musculaire qui constituerait la réaction de dégénérescence. Cette dernière caractériserait l'amyotrophie spinale infantile progressive.

Or une réaction de dégénérescence ou des réactions ralenties ou retardées ont été mentionnées par plusieurs auteurs dans la *myatonie congénitale* : DUTHOIT, HAUSHALTER, SALVATORE DE VILLA, RODIER, GAREISO, ROTHMANN, CATHALA, COHEN, WALLE.

Par ailleurs, la réaction myotonique n'est pas spécifique de la maladie d'OPPENHEIM ; elle peut manquer.

Quant à l'électromyogramme, il est identique dans les deux maladies (KARLSTROM et WOHLFART ; J. LEFEBVRE, BUCHTHAL et CLEMMESSEN).

VI. — L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

OPPENHEIM, quand il donna la description de la maladie qui porte son nom, pense qu'il ne s'agit pas d'une lésion du système nerveux central, mais plutôt « d'une affection musculaire, d'un retard dans le développement du muscle. »

Se rangeant du côté d'OPPENHEIM, BIELSCHOWSKY soutient que la *myatonie congénitale* et la maladie de WERNIG-HOFFMANN sont des maladies différentes. Dans la maladie d'OPPENHEIM, il y aurait un retard de développement non seulement des cellules motrices des cornes antérieures et des cellules musculaires, mais aussi des plaques motrices. On a parlé « d'état fœtal de la moelle », d'aplasie de la moelle. Alors que la maladie de WERNIG-HOFFMANN se caractériserait par des lésions cellulaires dégénératives des cornes antérieures, la *myatonie congénitale* comporterait

une raréfaction des cellules des cornes antérieures sans aspect dégénératif : les muscles seraient riches en tissu conjonctif, les fibres hypertrophiques dépourvues de plaques motrices, à striation transversale pauvre.

Or BIELSCHOWSKY a découvert histologiquement, par endroits, de petites cellules atrophiques présentant des altérations dégénératives et d'autre part il signale aussi la disparition parfois de cellules motrices. Ces aspects dégénératifs ne sont pas ceux d'une moelle fœtale.

« Rien ne nous permet de supposer, nous disent LEENHARDT et SENTIS, qu'on ait affaire à une agénésie, encore moins à un état fœtal de la moelle. En effet, dans la moelle fœtale, s'il est vrai que la substance chromophile, d'apparition du reste assez tardive, reste à l'état dissous, les noyaux restent bien colorables et les cellules sont volumineuses et aussi nombreuses que chez l'adulte. »

BIRDICK, WIPPLE et FREEMANN ont rapporté des cas de *myatonie congénitale* où les cellules géantes pyramidales de BERZ sont en nombre très réduit. Mais ceci ne peut servir de diagnostic différentiel avec la maladie de WERNIG-HOFFMANN car ces faits n'ont pas été retrouvés.

Quant aux muscles, l'atrophie musculaire simple est retrouvée dans les deux maladies.

En réalité, les lésions histologiques de la *myatonie congénitale* et de l'amyotrophie spinale progressive sont identiques. On a trouvé des lésions dégénératives dans la maladie d'OPPENHEIM (GREENFELD, TUTHIL).

Dans les 11 examens anatomo-pathologiques d'ARTHUR, tous présentaient des lésions typiques de maladie de WERNIG-HOFFMANN.

Sur les 55 cas de *myatonies* publiés avec autopsie, dans 48 cas il existe les mêmes lésions que dans l'amyotrophie spinale progressive.

Dans les 7 observations de « *myatonie congénitale* » publiées avec moelle intacte (HAUSHALTER, MENGES, LEREBoullet et BAUDOIN, COUNCHMANN, SILDERBERG, SPILLER, PUSCHEL), il existait en fait des lésions musculaires de type myopathique avec atrophie musculaire « myogène » diffuse. Ces observations peuvent donc être rangées dans le cadre des « dystrophies musculaires progressives congénitales » comme nous le verrons plus loin.

Ainsi l'anatomie pathologique ne fait que ressortir les relations étroites existant entre les maladies d'OPPENHEIM et de WERNIG-HOFFMANN.

VII. — L'ÉVOLUTION

L'évolution serait progressive dans la maladie de WERDNIG-HOFFMANN, régressive dans la « *myatonie congénitale* » avec possibilité d'amélioration, voire même de guérison.

Après OPPENHEIM, qui estimait que « cet état morbide est susceptible de rétrocéder avec le temps », ROSENBERG écrit que « la maladie n'est pas mortelle et puisqu'on n'en trouve pas chez les gens âgés c'est qu'elle guérit. »

Pour DUTHOIT, COLLIER, HOLMES et SALVATORE DE VILLA, les cas de mort dans la *myatonie congénitale* s'expliquent par la « faiblesse du système respiratoire ».

De nombreux cas de guérison ont été signalés dans la littérature (BENJAMIN, FORD, HAUSHALTER, BATTEN, COOMBS, TURNER, EGER, HARTENBERG).

Or, il faut rechercher si ces guérisons rapportées par les auteurs sont véritables et définitives, ou s'il ne s'agit pas seulement d'amélioration transitoire. De nombreux auteurs n'ont pu s'appuyer que sur une période d'observation extrêmement courte, ne dépassant pas 1 à 2 ans et ont perdu de vue les enfants par la suite.

Si nous reprenons avec BRANDT 297 cas de guérison :

a) Nous pouvons éliminer 106 cas comme ne répondant pas à la définition exacte de la *myatonie congénitale*. Parmi ces 106 cas, les uns étaient des cas familiaux, les autres présentaient une réaction de dégénérescence ou des lésions dégénératives des cellules motrices, ou encore n'étaient pas des cas congénitaux. Enfin d'autres ont eu une évolution progressive.

b) Il reste 191 cas sur lesquels 58 moururent par la suite.

c) Sur les 133 cas restants, seulement dans 20 cas l'amélioration était évidente et bien établie (COLLIER et WILSON, JACOB, HOLMES, NASH, CAMERON, ALBANÈSE, BERTI, WYLLIE).

Sur ces 20 cas, il existe dans 8 cas une invalidité importante avec, dans 3 de ceux-ci, des lésions musculaires à la biopsie.

Dans les autres cas l'évolution est assez imprécise et l'amélioration suivie pendant un temps très court.

Les cas de guérison de la « *myatonie congénitale* » restent rares. La récupération est alors très lente et très tardive. Le sujet conserve une hypotonie accusée et une musculature pauvre. La récupération reste toujours incomplète.

Dans les formes dites curables, il n'y a pas eu de troubles respiratoires antérieurs. Dans le cas rapporté par BRANDT d'un adolescent de 20 ans, ce dernier restait complètement invalide bien que l'affection fut stabilisée. De plus l'on ne peut retrouver d'adulte atteint de cette affection dans sa première enfance.

Ces améliorations sont difficilement explicables. En revoyant les cas de la littérature où sont notées des améliorations on peut se demander si ces mêmes cas représentent une maladie bien caractérisée. Il est difficile de comprendre pourquoi, si l'on conserve la distinction entre maladie de WERNIG-HOFFMANN et « myatonie congénitale d'OPPENHEIM » malgré toutes leurs similitudes anatomiques, cliniques, comme nous venons de le voir, dans un cas il y aurait une évolution progressive et dans l'autre une amélioration. En fait le groupe des « *myatonies congénitales* » est bien hétérogène et l'on se demande s'il représente une *véritable entité nosologique* ou si ce terme ne sert pas plutôt à désigner des lésions variées. Dans ce cas il importe de chercher à faire un diagnostic.

Diagnostic.

1. Dans de nombreux cas, le diagnostic de « maladie d'OPPENHEIM » fut porté en s'appuyant sur la prédominance d'un syndrome : l'hypotonie, coordonnée avec des troubles de la marche. La flaccidité est pratiquement généralisée et s'accompagne d'une hyperlaxité articulaire, d'une démarche incertaine et claudicante ; le développement de l'appareil moteur semble seulement retardé puisque le pronostic chez ces enfants au psychisme normal, aux muscles apparemment normaux, avec un électromyogramme normal, des réflexes tendineux souvent retrouvés, est relativement bon puisqu'ils apprennent quoique avec retard à marcher. Ce qui est un peu troublant et ressemble étrangement à la « *myatonie congénitale* », c'est l'aspect parfois familial de cette affection, l'importance de cette hypotonie, ce retard moteur. Le diagnostic est très difficile entre ce tableau et l'amyotrophie spinale progressive. Le seul fait qui l'en pourrait différencier est le bon pronostic puisque ces enfants, en quelques années, apprennent à marcher et deviennent des enfants normaux. On peut citer, se situant dans ce cadre, les observations de BENJAMIN (enfant marchant à 4 ans), de HAUSHALTER (enfant marchant à 5 ans), de COOMB, CHARLES, FORD, ARTHUR (enfant commençant à faire quelques pas à 2 ans 1/2, marchant seul à 3 ans, pouvant courir à 4 ans).

RUBADEAU-DUMAS et BOURGIGNON, dans une « étude sur les enfants qui marchent tardivement » rapportent plusieurs

observations où le retard à la marche représente un tableau très proche de la « *myatonie congénitale* ». Ces auteurs ont retrouvé chez des enfants hypotoniques, n'ayant ni rachisme, ni retard psychique, des chronaxies élevées, rappelant celles observées dans la « *myatonie congénitale* ». Pour ces auteurs il s'agit d'un retard du système nerveux périphérique.

En étudiant 45 cas analogues de l'hôpital des maladies articulaires à New-York, SOBEL dans « *Harlem Medical Association* » en 1926, établit un syndrome clinique qu'il désigne sous le terme d'« *HYPOTONIE ESSENTIELLE PRIMITIVE DES JEUNES ENFANTS* ». Il considère ce syndrome comme une forme spéciale d'hypotonie.

Ce terme nous semble parfaitement correspondre à certains cas étiquetés « *myatonie congénitale* ». Il s'agit d'un « *RETARD D'APPARITION DU TONUS* » d'évolution essentiellement favorable. C'est un diagnostic différentiel important de l'amyotrophie spinale progressive et qui peut permettre dans de nombreux cas d'éliminer le diagnostic de « *maladie d'OPPENHEIM* ».

2. Dans certains cas, on sera amené à se demander s'il ne s'agit pas d'une « *DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGÉNITALE NON PROGRESSIVE* » désignation employée par BATTEN, avec hypotonie musculaire généralisée, abolition des réflexes, impossibilité de marcher. TURNER signale l'association d'atrophies musculaires distales à ce tableau, dans une phase plus tardive. Le diagnostic est en fait histologique. A la biopsie musculaire on peut noter une atrophie musculaire diffuse, faite d'un mélange de fibres normales, atrophiques et hypertrophiques.

De plus l'électromyogramme montre un tracé d'*atrophie myogène*, alors que dans la maladie de WERDNIG-HOFFMANN le tracé est celui d'une *atrophie neurogène*.

La moelle à l'autopsie est toujours intacte.

Donc certaines observations étiquetées « *myatonie congénitale* » du fait de la dystrophie musculaire non progressive, peuvent voir réviser leur diagnostic si l'on pratique une biopsie musculaire ou un électromyogramme. BATTEN considère même que « *la myatonie congénitale n'est qu'une forme bénigne et congénitale de dystrophie musculaire* ».

3. A la symptomatologie « *myatonique* » peuvent s'adjoindre différents syndromes mais lorsque le syndrome « *myatonique* » prédomine, on peut porter à tort le diagnostic de maladie de WERDNIG-HOFFMANN. C'est le cas des FORMES NEUROMUSCULAIRES DE LA GLYCOGÉNOSE dont GUNTHER, SELBERG, CLÉMENT et GODMAN ont rapporté des observations citées dans le rapport de CASTAGNE et LIERMITTE. Le début

précoce, le caractère familial, la symptomatologie « myotonique », l'évolution rapidement fatale, les lésions anatomiques prédominant à la moelle, rapprochent ces glycogénoses de la maladie de W. HOFFMANN.

Elles en diffèrent cependant par le gros foie, le gros cœur, la macroglossie, la surcharge des muscles en glycogène, les vacuolisations cellulaires par dépôt de glycogène dans les cornes de la moelle, le bulbe, les noyaux diencéphaliques. Il s'agirait d'un trouble métabolique du glucose créant des lésions dans les cellules ganglionnaires de la moelle, où le métabolisme est actif dans le jeune âge.

4. *Les formes précoces des myopathies* peuvent parfois être prises pour une maladie de WERNIG-HOFFMANN ou si l'évolution en est lente pour une « Myotonie ».

Dans les formes précoces de *myopathies* décrites classiquement par DUCHENNE comme la « paralysie pseudo-hypertrophique de l'enfance » dans le premier stade où l'enfant présente des troubles de la marche et une hypotonie, le diagnostic peut hésiter entre myopathies et maladie de WERNIG-HOFFMANN. Mais le diagnostic est rapidement fait sur l'apparition de la pseudo-hypertrophie des muscles et des rétractions musculaires.

La *myopathie de type Leyden-Mœbius* avec son caractère familial, sa faiblesse musculaire des membres inférieurs : ses atrophies musculaires peut parfois se confondre avec l'amyotrophie spinale progressive de WERNIG-HOFFMANN.

C'est ainsi que MM. PEHU, BONAË et DECHAUME rapportent un cas étiqueté cliniquement atrophie musculaire de Leyden-Mœbius qui s'est révélé, à l'examen anatomique de la moelle, être une maladie de WERNIG-HOFFMANN. Les cellules des cornes antérieures étaient peu nombreuses et certaines modifiées, ceci contrastant avec les cellules des colonnes latérales et de Clarke.

5. *La poliomyélite antérieure aiguë* survenue chez un nourrisson et dont on n'a pas fait le diagnostic, peut conduire à des erreurs, devant un tableau de paraplégie ou lorsqu'apparaissent les atrophies ou que se révèlent les troubles de la marche. En fait le diagnostic entre maladie de WERNIG-HOFFMANN et poliomyélite antérieure aiguë ne se pose guère.

6. *Les encéphalopathies de l'enfance* peuvent s'accompagner de troubles de la marche et d'hypotonie musculaire. En fait le diagnostic avec la maladie de WERNIG-HOFFMANN ne se pose pas ; les enfants présentant une encéphalopathie

ont un comportement assez particulier et présentant le plus souvent d'importants troubles psychiques.

En résumé : Nous voyons que dans le cas où le diagnostic de maladie de WERNIG-HOFFMANN ne peut être porté, d'autres diagnostics peuvent être évoqués, en particulier « l'hypotonie essentielle primitive des jeunes enfants » ou la « dystrophie musculaire congénitale non progressive ». Avant de porter le diagnostic de maladie d'OPPENHEIM, il faudrait passer en revue ces diagnostics.

CONCLUSIONS

A propos de 4 observations d'amyotrophie spinale progressive infantile ou maladie de WERNIG-HOFFMANN le problème est à nouveau évoqué des rapports entre cette maladie et la myatonie d'OPPENHEIM.

La myatonie d'OPPENHEIM par son caractère congénital, sa réaction myotonique, sa tendance à la guérison, était autrefois opposée à l'amyotrophie de WERNIG-HOFFMANN maladie familiale, non congénitale, caractérisée électriquement par une réaction de dégénérescence et d'évolution fatale.

Or, si nous reprenons chacun de ces caractères, nous voyons qu'une telle différenciation n'est guère soutenable. Il existe des cas non familiaux de maladie de WERNIG-HOFFMANN ; de même qu'il existe des cas à début précoce. Les lésions anatomiques et la traduction électromyographique sont identiques dans les deux maladies. L'évolution est grave et la guérison n'est souvent qu'une amélioration transitoire.

Parmi les nombreux cas de « *myatonie congénitale* » cités dans la littérature, la plupart peuvent être rangés, après une étude approfondie, dans le cadre de l'amyotrophie infantile progressive ; les autres représentent un groupe hétérogène souvent mal défini.

En réalité, il n'existe qu'une maladie bien déterminée, celle de WERNIG-HOFFMANN, maladie familiale liée à un facteur héréditaire récessif, d'apparition congénitale ou précoce dans l'enfance, d'évolution fatale malgré ses phases trompeuses d'amélioration.

Par contre, la *myatonie congénitale* ou maladie d'OPPENHEIM ne correspond pas à un groupement de faits individualisés. Ces termes devraient disparaître de la nomenclature médicale.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
DECHAUME

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 Juin 1955.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Une bibliographie très complète étant donnée dans la thèse d'ARTHUIS, dont nous avons eu connaissance au cours de notre travail, nous ne citerons que les ouvrages et articles qui nous ont particulièrement intéressée ou qui ne figurent pas dans la thèse d'ARTHUIS.

- ALANTAR (I. H.) et MÉTINE-BILGER. — A propos de 4 cas de myatonie congénitale. *Archives Françaises de Pédiatrie*, 1953, 10, 58.
- ANDRÉ-THOMAS. — A propos d'un cas de maladie de WERDNIG-HOFFMANN. *Presse Médicale*, 1941, 49, 913.
- ANDRÉ-THOMAS, PAISSEAU, SORREL et SORREL-DEJERINE. — Amyotrophie vraisemblablement myopathique chez 2 jumelles univitellines. *Revue Neurologique*, 1937, 6, 567.
- ARTHUIS (M.). — L'amyotrophie spinale infantile de WERDNIG-HOFFMANN. *Thèse Paris*, 1954.
- BASTIN (R.). — Contribution à l'étude des hypotonies musculaires de la première enfance. *Thèse Paris*, 1945.
- Réflexions sur les syndromes myatoniques de la première enfance. *Le Nourrisson*, Nov.-Déc. 1946, 6, 190.
- BRANDT (S.). — WERDNIG-HOFFMANN's infantile progressive muscular atrophy. *Ejnar Munksgaard*, Copenhagen, 1950, 1, 328.
- A case of arthrogryposis multiplex congenita anatomically appearing as a foetal spinal muscular atrophy. *Acta Paediatrica*, 1947, 34, 365.
 - Hereditary factors in infantile progressive atrophy. Study of 112 cas in 70 families. *American Journal of Disease of Children*, 1949, 78, 226.
 - Amyatonia congenita. Symptoms and not separate disorder ; follow up study of 131 enfants with muscular hypotonia and weakness. *J. Children Psychiat.*, 1948, 1, 206.
- CATHALA (J.), TEYSSIER, DE LIGNIÈRE. — Sur le syndrome de myatonie congénitale des jeunes enfants. *Le Nourrisson*, Déc. 1942, 6, 169.
- CASTAIGNE (P.) eé LHERMITTE (F.). — Déterminations nerveuses des glycogénoses. 5^e Congrès Neurologique, Lisbonne. *Revue Neurologique*, 1953, 89, 320.
- CAUSSADE, NEIMANN et ARNOULD. — Sur l'étiologie de la myatonie congénitale. *Arch. Françaises de Pédiatrie*, 1948, 6, 642.
- CAUSSADE, KARLIN et NEIMANN. — Sur les difficultés d'identification des syndromes myatoniques d'OPPENHEIM et de WERDNIG-HOFFMANN. *Rev. Médicale de Nancy*, 1939, 67, 578.

- CAVENGT (Santiago). — Congenital myelomuscular dystrophy or OPPENHEIM-WERDNIG-HOFFMANN disease. *Acta Ped. Esp.*, 1946, 4, 759.
- CUMMINGHAM. — A myatonia congenita. Report of a case with necropsy. *South Med. Journ.*, 1940, 39, 222.
- FISCHANT et MACHIEWICZ. — Maladie de WERDNIG-HOFFMANN. 1 cas. *Société de Neurologie*, Varsovie, 1935, 25 Novembre.
- FRANTZELL. — WERDNIG-HOFFMANN's progressive muscular atrophy. Creatine excretion following vitamine E treatment and muscle radiography. *Acta Soc. Med. Upsaliensis*, 1952, 56, 209.
- GIRAUD et SENEZ. — 1 cas de maladie d'OPPENHEIM. *Marseille Médical*, 15 Fév. 1943.
- GREENFIELD et STERN. — The anatomical identity of the WERDNIG-HOFFMANN and OPPENHEIM forms of infantile muscular atrophy. *The Brain*, 1927, 50, 652.
- GRUNER (J. E.) et BARGETON (E.). — Lésions thalamiques dans la myatonie du nourrisson. *Revue Neurol.*, 1952, 86, 236.
- GUILLAIN, MOLLARET et BASTIN. — Etat à sa majorité d'un sujet atteint de myatonie congénitale. *Revue Neurol.*, 1944, 76, 301.
- HASSIN. — Amyatonia congenita OPPENHEIM's disease. *J. Path. and Exper. Neurol.*, 1942, 1, 351.
- HANHART (E.). — Aspect génétique des myopathies primitives. *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica*, 1954, 54, 91, ou *Helvetica Pædiatrica Acta*, 1945, 1, 110.
- HALLEZ (G. L.). — Myatonie congénitale d'OPPENHEIM chez un enfant de 15 mois en voie d'amélioration. *Arch. Ped.*, 1946, 3, 91.
- HEUYER (G.), LECONTE (Mme) et ROSSIGNOL. — Amyotrophie familiale. *Revue Neurologique*, 1939, 71, 431.
- HEUYER (G.), DAUPHIN (Mme) et LEOVICI. — Maladie de WERDNIG-HOFFMANN chez deux sœurs. *Société Neurol. de Paris*. Séance du 5 Déc. 1946.
- HEUYER (G.), LHERMITTE et AJURIAGUERRA. — Sur un cas de maladie de WERDNIG-HOFFMANN avec constatations anatomiques. *Société Neurologique de Paris*, 1944, 76, 94.
- HOSOTTE (A.). — Syndrome myatonique grave. *Presse Médicale*, 1951, 1707.
- KOCH (G.). — Myatonia congenita. (Demonstrations vortrag). *Jahrb. f. Kinderh.*, 1913, 78, 305.
- LEENHART et SENTIS. — La myatonie congénitale d'OPPENHEIM et la maladie de WERDNIG-HOFFMANN sont une entité morbide. *Arch. de Méd. des Enfants*, 1921, 24, 137.
- LEWEY. — Myatonia congenita. *American Jour. of Disease of Children*, 1942.
- LEWIN (P.). — Arthrogryposis multiplex congenita. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1925, 23, 630.
- MORSIER (G. de). — 1 cas d'atrophie musculaire du type WERDNIG-HOFFMANN chez l'adulte. *Arch. Suisses de Neurologie*, 1945, 55, 297.
- PÉHU, BONAFÉ et DECHAUME. — Atrophie musculaire du type LÖDEN-MÆBIUS observée chez un enfant de 2 ans. Autopsie pratiquée à 32 mois. *Lyon Médical*, 1924, 1. 344.

- RADERMECKER (J.). — Sur les lésions spinobulbaires dans l'amyotrophie de WERNIG-HOFFMANN. *Revue Neurologique*, 1953, 368.
- L'amyotrophie spinale de l'enfance comme hérédodégénérescence. *Revue Neurol.*, 1951, 84, 14.
- REH (T.). — Un cas de myotonie congénitale. *Revue médicale de la Suisse Romande*, Avril 1920.
- RIBADEAU-DUMAS, BOURGUIGNON et LÉVY. — Myotonie congénitale. *Arch. Franç. Péd.*, 20 Janvier 1931.
- RIBADEAU-DUMAS, BOURGUIGNON et MARTIRON (Mme). — Etude sur les enfants qui marchent tardivement. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 122, 29. Séance du 10 Octobre 1939, 262.
- RICOTTI. — Significato e portata d'azione delle vitamine « E » e « B1 » nei disturbi neuromuscolari dell'infanzia e della fanziullezza. *Boll. dell'O. P., Pliambulanzio*, 1942, 16.
- RODIER (P.). — Forme familiale de myotonie congénitale ou maladie d'OPPENHEIM. *Pédiatrie*, 1954, 1, 41.
- RUBEN. — Amyotonia congenita. *Arch. of neuro. and psychiatria*, 1930, 24, 52.
- SHELDON (W.). — Amyoplasia congenita. *Arch. Dis. Children*, 1932, 7, 117.
- THEVENIN (L.). — Contribution à l'étude des myotonies infantiles. *Thèse Lyon*, 1942.
- THIÉBAUT, ISCH, ISCH (Mme), TREUSSARD. — Contribution à l'étude des atrophies musculaires progressives et leur diagnostic électromyographique. *Revue Neurologique*, 1953, 89, 332.
- THOMSEN (H.). — Kreatinuri. *Dissert.* Copenhagen, 1938.
- TORDA (C.) et WOLFF. — Effects of vitamines on acetyl choline synthesis. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1945, 58, 153.
- TURPIN, LEFEBVRE, TANRET, BOURLIÈRE. — Myotonie congénitale et mortelle. Etude électromyographique. *Arch. Franç. Péd.*, 1944, 2, 159.
- VERGER (P.). — Myotonie congénitale. *Pédiatrie*, 1951, 40, 367.
- VOGT (C.). — Encyclopédie médico-chirurgicale. *Neurologie*, t. 2, « Les myotonies ».
- WEILL-HALLÉ (B.). — Deux frères atteints d'une variété de myotonie précoce. *Archives Françaises de Pédiatrie*, 1946, 3, 577.
-

Table des Matières

	PAGES
CHAPITRE I. — <i>Historique</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Etiologie. Pathogénie</i>	15
CHAPITRE III. — <i>Etude clinique</i>	21
CHAPITRE IV. — <i>Evolution et pronostic</i>	33
CHAPITRE V. — <i>Traitement</i>	37
CHAPITRE VI. — <i>Observations</i>	39
CHAPITRE VII. — <i>Anatomie pathologique</i>	49
CHAPITRE VIII. — <i>Sur les rapports entre l'amyotrophie spinale progressive de Werdnig-Hoffmann et la myatonie congénitale d'Oppenheim</i>	55
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	69
